

Международный научно-практический журнал

НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

2022, том 12, № 4

Восточная
Европа

Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe
International Scientific Journal

2022 Volume 12 Number 4



Вера Арбузова и Андрей Касьяненко в балете "Inside. Behind the Sleep",
музыка Арво Пярта, хореография Веры Арбузовой. Фестиваль «Звезды русского балета» (Лахти, Финляндия), 2013.

ISSN 2226-0838 (Print)
ISSN 2414-3588 (Online)



9 772226 083006



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Делает **ЖИЗНЬ** легче

Левипил

(Леветирацетам, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг в 5 мл №1)

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРЦИАЛЬНЫХ ПРИСТУПОВ
С ВТОРИЧНОЙ ГЕНЕРАЛИЗАЦИЕЙ
ИЛИ БЕЗ НЕЕ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ⁽²⁾

ЕДИНСТВЕННЫЙ
ИНЪЕКЦИОННЫЙ
ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ В РБ ⁽¹⁾



Для лечения ⁽²⁾:

- Парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее;
- Ювенильной миоклонической эпилепсии;
- Первичных генерализованных тонико-клонических судорог.

Преимущества ⁽²⁾:

- Подходит для взрослых и детей старше 4 лет;
- Альтернатива пероральному приему;
- Переход от внутривенного введения к пероральному и обратно не требует титрования дозы.

1. https://rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Левипил https://rceth.by/NDfiles/instr/10935_21_s.pdf

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки он считается клинически необходимым.



Международный научно-практический журнал

НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

Восточная
Европа

neuro.recipe.by

2022, том 12, № 4

Основан в 2011 г.

Беларусь

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 459

Учредители:

УП «Профессиональные издания»,
ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес редакции:

220049, Минск, ул. Кнорина, 17
Тел.: +375 (17) 322 16 78, +375 (44) 591 00 50
e-mail: neuro@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.

Заместитель главного редактора Жабинский А.В.

**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 01234
ведомственный индекс 012342

в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан)
индекс 01234

В электронных каталогах «Газеты и журналы»
на сайтах агентств:

ООО «Северо-Западное Агентство "Прессинформ"»
(Российская Федерация)
ООО «Информнаука» (Российская Федерация)
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация)
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова)
АО «Летувос паштас» (Литва)
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия)
Фирма INDEX (Болгария)
Kubon&Sagner (Германия)

индекс 01234

Электронная версия журнала доступна
на сайте neuro.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru,
в базе данных East View, в электронной
библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать 19.12.2022
Тираж 1000 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно
только с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2022

Беларусь

Главный редактор
Лихачев Сергей Алексеевич,
д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)

Редакционная коллегия:
Алексеенко Ю.В., к.м.н. (Витебск, Беларусь)
Астапенко А.В., к.м.н. (Минск, Беларусь)
Капацевич С.В., к.м.н. (Минск, Беларусь)
Короткевич Е.А., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Кулеш С.Д., д.м.н., проф. (Гродно, Беларусь)
Латышева В.Я., д.м.н., проф. (Гомель, Беларусь)
Нечипуренко Н.И., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Рушкевич Ю.Н., д.м.н. (Минск, Беларусь)
Сидорович Р.Р., д.м.н. (Минск, Беларусь)
Смычек В.Б., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Танин А.Л., к.м.н., доц. (Минск, Беларусь)
Федулов А.С., д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)
Хмара М.Е., д.м.н. (Минск, Беларусь)
Шалькевич Л.В., к.м.н., доц. (Минск, Беларусь)
Шанько Ю.Г., член-корр. НАН Беларуси,
д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)

Редакционный совет:
Бельская Г.Н., д.м.н., проф. (Челябинск, Россия)
Вайткаус А., проф. (Каунас, Литва)
Голубев В.Л., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Иллариошкин С.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Мигланэ Э., проф. (Рига, Латвия)
Миллер А., проф. (Рига, Латвия)
Мирджраев Э.М., д.м.н., проф. (Ташкент, Узбекистан)
Нургужаев Е.С., д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)
Спирин Н.Н., д.м.н., проф. (Ярославль, Россия)
Федорова Н.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Хильц М., проф. (Эрланген, Германия)
Шабалов В.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Шваб С., проф. (Эрланген, Германия)
Яхно Н.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Рецензируемое издание

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

В оформлении обложки использовано фото с сайта jackdevant.com.

International Scientific Journal

NEUROLOGY and Neurosurgery

Eastern Europe

Nevrologija i nevrohirurgija. Vostochnaja Evropa

neuro.recipe.by

2022 Volume 12 Number 4

Founded in 2011

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate No. 459

Founders:
UE "Professional Editions",
SI "Republican Research and Clinical Center
of Neurology and Neurosurgery"
of the Ministry of Health of the Republic of Belarus

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17
phone: +375 (17) 322 16 78
e-mail: neuro@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Zhabinski A.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhyn D.

Subscription
Belarus:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index – 01234
departmental index – 012342

in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan)
index 01234

In the electronic catalogs "Newspapers
and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "North-West Agency «Pressinform»"
(Russian Federation)
LLC "Informnauka" (Russian Federation)
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation)
SE "Poshta Moldovey" (Moldova)
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania)
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia)
"INDEX" Firm agency (Bulgaria)
Kubon&Sagner (Germany)

index 01234

The electronic version of the journal
is available on neuro.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office.

The frequency of the journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 19.12.2022
Circulation is 1000 copies
Order No.

Format 70x100 1/16, Litho

Printed in printing house

Belarus

Editor-in-Chief

Sergey A. Likhachev,

Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)

Editorial Board:

Alekseenko Yu., Cand. of Med. Sci. (Vitebsk, Belarus)

Astapenko A., Cand. of Med. Sci. (Minsk, Belarus)

Chmara M., Dr. of Med. Sci. (Minsk, Belarus)

Fedulov A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)

Kapacevich S., Cand. of Med. Sci. (Minsk, Belarus)

Korotkevich E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)

Kulesh S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Grodno, Belarus)

Latysheva V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Gomel, Belarus)

Nechipurenko N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)

Rushkevich Yu., Dr. of Med. Sci. (Minsk, Belarus)

Shalkevich L., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk, Belarus)

Shan'ko Yu., Assoc. of NAS of Belarus,

Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)

Sidorovich R., Dr. of Med. Sci. (Minsk, Belarus)

Smychek V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)

Tanin A., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk, Belarus)

Editorial Council:

Bel'skaya G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Chelyabinsk, Russia)

Fedorova N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

Golubev V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

Hilz M.J., Prof. (Erlangen, Germany)

Illarioshkin S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

Miglane E., Prof. (Riga, Latvia)

Miller A., Prof. (Riga, Latvia)

Mirdzhuraev E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Tashkent, Uzbekistan)

Nurguzhayev E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

Schwab S., Prof. (Erlangen, Germany)

Shabalov V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

Spirin N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Yaroslavl, Russia)

Vaitkaus A., Prof. (Kaunas, Lithuania)

Yahno N., Acad. of RAS, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the databases of Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI, RSCI.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Photo from jackdevant.com was used in the cover design.



МАГНЕРОТ®

магний + оротовая кислота

Больше,
чем просто магний

magnerot.by



Аритмии,
сердцебиение,
лабильность
давления

Нарушение
сна

Судороги
икроножных
мышц

Повышенный
тонус матки

Головная боль,
тревожность

**ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
СЛЕДУЕТ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.**

Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Магнерот может применяться в терапевтических дозах при соответствующих показаниях во время беременности.

Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ, Германия. Произведено Маурманн Арцнайmittel КГ, Германия.

На правах рекламы.

ГАБАГАММА®

габapентин

Безопасный контроль боли!

woerwagpharma.by



Спектр применения:



Нейропатический
болевой
синдром



Терапия
эпилепсии

**ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
СЛЕДУЕТ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.**

Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Применение при беременности и в период лактации возможно, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода и ребёнка, только по рекомендации и под наблюдением врача.

Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия. Произведено Драгенофарм Апотекаер Пюшль ГмбХ, Германия.
На правах рекламы.

Оригинальные исследования

Куликова С.Л.

Предикторы развития расстройства
аутистического спектра
при генетической эпилепсии 357

Зайцев И.И., Лихачев С.А.,

Марьенко И.П.

Связь цитокинового профиля
крови и течения эпилепсии 369

Усова Н.Н., Стома И.О., Лихачев С.А.,

Осипкина О.В., Зятыков А.А.,

Шафорост А.С., Ковалев А.А.

Постинсультный болевой синдром:
особенности кишечной микробиоты 384

Плешко И.В., Лихачев С.А.

Проблемные аспекты терапии
болезни Вильсона – Коновалова 397

Глеб О.В.

Фармакоэпидемиологическое
исследование терапии мигренозной
головной боли 405

Марьенко И.П., Можейко М.П.,

Лихачев С.А.

Алгоритм выбора методов
физической реабилитации
у пациентов с атаксией 414

Обзоры и лекции

Кулеш С.Д., Васильчук Л.Ф.,

Хоперский П.Г., Мальевская А.С.

Механическая тромбэктомия
при ишемическом инсульте:
современное состояние проблемы.
Обзор литературы 422

Марьенко И.П.

Современный взгляд
на проблему диагностики
и лечения вестибулярной мигрени 429

Венегас К.Ф., Збанок И.Ю., Забродец Г.В.,

Соловьева А.Ю., Талабаев М.В.

Спастический синдром при ДЦП.

Обзор литературы 438

Алексеев Ю.В.

Легкая черепно-мозговая травма.

Лекция 444

Романова И.С., Кожанова И.Н.,

Чак Т.А.

Холина альфосцерат в лечении
неврологических нарушений 459

Клинический случай

Лихачев С.А., Миронов С.А.

Лечебно-диагностическая
последовательность с применением
акупрессуры и АПП-терапии
для купирования миофасциальной
лицевой боли. Клинический случай 469

Рушкевич Ю.Н., Мальгина Е.В.,

Гусина А.А., Галиевская О.В.,

Переверзева О.В., Кабирова Н.А.,

Корбут Т.В., Лихачев С.А.

Семейный боковой амиотрофический
склероз (патогенные мутации
в гене SOD1): собственные
клинические наблюдения 476

Юбилейная дата

100 лет со дня рождения
академика И.П. Антонова 485

Original Researches

Sviatlana L. Kulikova
Predictors of the Development
of Autism Spectrum Disorder
in Genetic Epilepsy 358

*Igor I. Zaitcev, Sergei A. Likhachev,
Irina P. Marienko*
The Relationship between
the Cytokine Profile of Blood
and the Course of Epilepsy 370

*Natalia N. Usava, Igor O. Stoma,
Sergey A. Likhachev, Olga V. Osipkina,
Aleksiej A. Zyat'kov, Aleksandr S. Shaforost,
Aleksiej A. Kovalev*
Post-Stroke Pain Syndrome:
Features of the Gut Microbiota 385

Inesa V. Pliashko, Sergei A. Likhachev
Problematic Aspects of the Treatment
of Wilson – Konovalov's Disease 398

Volha U. Hleb
Pharmacoepidemiological Study
of Migraine Headache Therapy 406

*Iryna P. Maryenko, Maria P. Mozheiko,
Sergey A. Likhachev*
Algorithm for Choosing Recover Methods
of Physical Rehabilitation in Patients
with Ataxia 415

Reviews and Lectures

*Sergey D. Kulesh, Leonid F. Vasilchuk,
Petr G. Khopersky, Alexandra S. Malyevskaya*
Mechanical Thrombectomy in Ischemic
Stroke: Current State of the Problem.
Literature Review 423

Iryna P. Maryenko
Modern View on the Problem
of Diagnosis and Treatment
of Vestibular Migraine 429

*Kevin F. Venegas, Iryna Y. Zbanok,
Gleb V. Zabrodets, Hanna Y. Salauyeva,
Mikle V. Talabaev*
Spastic Syndrome in Cerebral Palsy.
Literature Review 439

Yuri V. Alekseenko
Mild Traumatic Brain Injury. Lecture 445

Romanova I., Kozhanova I., Chak T.
Choline Alfoscerate in the Treatment
of Neurological Disorders 459

Case Report

Sergey A. Likhachev, Sergey A. Mironov
Therapeutic and Diagnostic Sequence
Using Acupressure and APP Therapy
for the Relief of Myofascial Facial Pain.
Case Report 470

*Yulia N. Rushkevich, Ekaterina V. Malgina,
Asya A. Gusina, Olga V. Haliyevskaya,
Olga V. Pereverzeva, Nadezhda A. Kabirova,
Tatiana V. Korbut, Sergey A. Likhachev*
Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis
(Pathogenic Mutations in the SOD1 Gene):
Own Clinical Observations 477

ЧТОБЫ ОСТАВАТЬСЯ ЧАСТЬЮ ВАЖНЫХ МОМЕНТОВ!



Церепро – СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ ФУНКЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА¹

УМЕНЬШАЮТСЯ¹

Астения
Головокружение

УЛУЧШАЮТСЯ¹

Счёт
Память
Внимание
Настроение
Повседневная активность



По 1 капсуле 2-3 раза в день²

Курсом до 6 месяцев*³

* длительность курса лечения определяется врачом с учетом заболевания, переносимости лекарственного средства и достигнутого эффекта

1. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Артемова И.Ю. и др. Опыт применения препарата Церепро (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. №3. с.24-30

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Церепро, капсулы 400 мг, утверждена МЗ РБ 1902.2019 г.

3. Постановление МЗ РБ №64 от 24.06.2019 об изменении постановления МЗ РБ №65 от 16.07.2007 «Об установлении перечня ОЛС»

Краткая информация о препарате Церепро:

Регистрационное удостоверение МЗ Республики Беларусь №19/02/1578 от 13.02.2019 действительно до: бессрочно. Лекарственная форма: капсулы 400 мг. Состав: одна капсула содержит: глицилфосфорилхолина гидролата (холина альфосцерата) – 400,0 мг. Показания к применению: Психоорганический синдром вследствие инволюционных и дегенеративных процессов в головном мозге; последствия цереброваскулярной недостаточности, такие как первичные и вторичные когнитивные нарушения у лиц пожилого возраста, характеризующиеся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией, снижением мотивации, инициативности, способности к концентрации внимания. Нарушения поведения и аффективной сферы в старческом возрасте: эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса. Способ применения и дозы: Рекомендуемая доза составляет по 1 капсуле 2 – 3 раза в день до еды. При необходимости дозировка может быть увеличена по рекомендации лечащего врача. Длительность курса лечения определяется врачом с учетом заболевания, переносимости лекарственного средства и достигнутого эффекта. Побочные действия. Тошнота (вследствие допаминергической активации), в этом случае следует уменьшить дозу лекарственного средства. Возможны аллергические реакции. Очень редко возможны боль в животе и кратковременная спутанность сознания. Противопоказания: Беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет), повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства. Меры предосторожности при медицинском применении: В случае отсутствия улучшения, ухудшения состояния или возникновения дополнительных вопросов следует обратиться к врачу. Лекарственное средство содержит сорбитаол раствор некристаллизирующийся. В связи с чем лекарственное средство не следует принимать пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы. В связи с содержанием глицерина лекарственное средство может вызвать головную боль, расстройство желудка и диарею. Так как лекарственное средство содержит метилпарагидроксибензоат Е-218 и пропилгидроксибензоат Е-216, возможны аллергические реакции (в т. ч. отсроченные). Применение у детей. Препарат не предназначен для использования у детей до 18 лет. Опыт применения препарата Церепро у детей отсутствует. Применение в период беременности и лактации: Применение препарата Церепро во время беременности и лактации (грудного вскармливания) противопоказано. Влияние на возможность вождения автомобиля, работу с техникой. В период применения препарата следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или занятиях другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и/или быстрой психомоторных реакций. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственное взаимодействие с другими лекарствами не установлено. Условия отпуска: По рецепту врача.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Полная информация о препарате предоставлена в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Церепро в Республике Беларусь от №19/02/1578 от 13.02.2019. За дополнительной информацией Вы можете обратиться в УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь, 220075, г. Минск, а/я 112, ул. Инженерная, д.26; тел./факс: +375 17 344-18-66; email: info@mic.by, www.mic.by. Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению. Информация предназначена для медицинских или фармацевтических работников, для размещения (распространения) в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

UMB2244262

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Противопоказан в период беременности.

ИНСУЛЬТ:

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

В ЧЕТЫРЕХ ЧАСТЯХ

ЧАСТЬ 1

Минск
«Профессиональные издания»
2020



ИНСУЛЬТ:

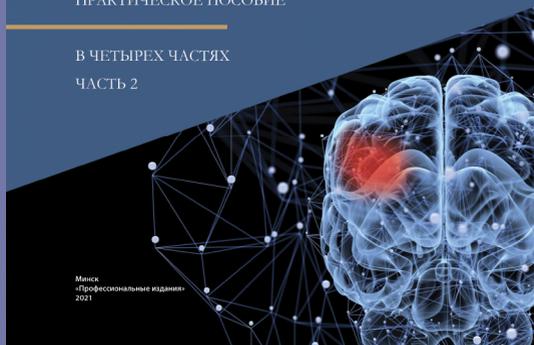
ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

В ЧЕТЫРЕХ ЧАСТЯХ

ЧАСТЬ 2

Минск
«Профессиональные издания»
2021



ИНСУЛЬТ:

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

В ЧЕТЫРЕХ ЧАСТЯХ

ЧАСТЬ 3

Минск
«Профессиональные издания»
2021



ИНСУЛЬТ:

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

В ЧЕТЫРЕХ ЧАСТЯХ

ЧАСТЬ 4

Минск
«Профессиональные издания»
2021



В практическом пособии изложены современные сведения, касающиеся вопросов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации острого нарушения мозгового кровообращения – инсульта.

СКАЧИВАЙТЕ БЕСПЛАТНО
на **RECIPE.BY**



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.029>



Куликова С.Л.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Предикторы развития расстройства аутистического спектра при генетической эпилепсии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 29.11.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: sviatlana.kulikova@gmail.com

Резюме

Введение. Под генетической понимают такую эпилепсию, когда причиной заболевания является известная или предполагаемая генетическая мутация, при которой припадки – ключевой симптом болезни.

Цель. Установление предикторов, определяющих развитие РАС у пациентов с генетической эпилепсией (ГЭ).

Материалы и методы. Проанализированы данные о 95 пациентах с ГЭ: 60 (63,2%) женского пола и 35 (36,8%) мужского, средний возраст – 6,0 [IQR 4,0; 10,0] года. Моногенную патологию имели 76 (80,0%) человек, хромосомную – 19 (20,0%). Аутосомный тип наследования установлен в 80 (84,2%) наблюдениях, сцепленный с X-хромосомой – в 15 (15,8%). Средний возраст дебюта эпилептических приступов – 1,0 [IQR 0,58; 3,0] года. Фокальные эпилептические приступы были у 36 (37,9%) человек, тонико-клонические – у 35 (36,8%), миоклонические – у 26 (27,4%), эпилептические спазмы – у 7 (7,4%), приступы прекращения двигательной активности – у 22 (23,2%), тонические – у 16 (16,8%), атонические – у 22 (23,2%), фебрильно-провоцируемые приступы – у 36 (37,9%) и эпилептические статусы – у 28 (29,5%). Синдром инфантильных спазмов был у 9 (9,5%) человек, синдром Леннокса – Гасто – у 1 (1,1%). Ежедневные приступы имели 51 (53,7%) человек, еженедельные – 13 (13,7%), ежемесячные – 14 (14,7%), несколько раз в году – 8 (8,4%) и единичные – 6 (6,3%). Фармакорезистентное течение эпилепсии было в 51 (53,7%) наблюдении. Интериктальная эпилептиформная активность (ЭПА) присутствовала у 72 (75,8%) человек, замедление основной активности – у 32 (34,8%), продолженная ЭПА во время глубокого сна – у 8 (13,6%). По данным МРТ вентрикуломегалия была выявлена в 34 (38,2%) случаях, расширение переднего субарахноидального пространства – в 19 (21,3%), другие церебральные аномалии – в 12 (13,5%). Когнитивные нарушения имели 81 (85,3%) человек: легкие – 22 (23,2%) человека, умеренные – 17 (17,9%), выраженные – 18 (18,9%) и глубокие – 24 (25,3%). Двигательные нарушения присутствовали у 38 (40,0%) пациентов: 2-й уровень GMFCS – у 18 (18,9%), 3-й уровень GMFCS – у 4 (4,2%), 4-й уровень GMFCS – у 12 (12,6%) и 5-й уровень GMFCS – у 4 (4,2%).

Результаты. Симптомы РАС были выявлены у 55 (57,9%) человек анализируемой группы. Средний возраст детей с РАС был 7,0 [IQR: 4,0; 10,5] года, без аутистического расстройства – 6,0 [IQR: 4,0; 9,0] года ($p=0,432$). Разработана прогностическая модель

развития РАС при ГЭ, установлены такие независимые факторы риска, как наличие X-сцепленного типа наследования ($p=0,017$, ОШ=20,5, 95% ДИ [1,72–243,6]), вентрикуломегалия ($p=0,006$, ОШ=7,47, 95% ДИ [1,8–30,9]), замедление основной активности на ЭЭГ ($p=0,013$, ОШ=5,54, 95% ДИ [1,44–21,2]) и сопутствующие когнитивные нарушения ($p=0,022$, ОШ=25,7, 95% ДИ [1,61–413,0]). Площадь под ROC-кривой составила $AUC=0,87\pm 0,04$ (95% ДИ: 0,79–0,95). Значение логистической функции в точке cut-off – 39,7%. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 87,2% и 74,4% соответственно.

Заключение. Риск развития РАС при ГЭ не зависит от особенностей течения эпилепсии, а определяется нарушением функционирования нейронов, возникающим вследствие мутации.

Ключевые слова: генетическая эпилепсия, расстройство аутистического спектра, предикторы, прогнозирование

Sviatlana L. Kulikova

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Predictors of the Development of Autism Spectrum Disorder in Genetic Epilepsy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 29.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: sviatlana.kulikova@gmail.com

Abstract

Introduction. The concept of a genetic epilepsy is that it results directly from a known or presumed genetic mutation in which seizures are a core symptom of the disorder.

Purpose. To establish predictors of the development of ASD in patients with genetic epilepsy (GE).

Materials and methods. 95 patients with GE were analyzed: 60 (63.2%) females and 35 (36.8%) males, mean age 6.0 [IQR 4.0; 10.0] years. 76 (80.0%) children had monogenic, 19 (20.0%) – chromosomal pathology. The autosomal type of inheritance was established in 80 (84.2%) cases, linked to the X chromosome – in 15 (15.8%). Mean age of epilepsy onset was 1.0 [IQR: 0.58; 3.0] year. Focal epileptic seizures were in 36 (37.9%) patients, tonic-clonic – in 35 (36.8%), myoclonic – in 26 (27.4%), epileptic spasms – in 7 (7.4%), behavior arrest – in 22 (23.2%), tonic – in 16 (16.8%), atonic – in 22 (23.2%), febrile provoked seizures – in 36 (37.9%) and status epilepticus – in 28 (29.5%). Infantile epileptic spasms syndrome was in 9 (9.5%) people, Lennox-Gastaut syndrome – in 1 (1.1%). Daily seizures were in 51 (53.7%) children, weekly – in 13 (13.7%), monthly – in 14 (14.7%), several times a year – in 8 (8.4%) and single – in 6 (6.3%). Pharmacoresistant epilepsy was observed in 51 (53.7%) cases. Interictal epileptiform activity was present in 72 (75.8%) children, slowing down of the main background activity – in 32 (34.8%), CSWS – in 8 (13.6%). MRI revealed ventriculomegaly in 34 (38.2%), enlargement of the anterior subarachnoid space



in 19 (21.3%), and other cerebral anomalies in 12 (13.5%) cases. 81 (85.3%) patients had cognitive impairments: mild – 22 (23.2%), moderate – 17 (17.9%), severe – 18 (18.9%) and deep – 24 (25.3%). Impaired motor development was in 38 (40.0%) patients: GMFCS II was in 18 (18.9%), GMFCS III in 4 (4.2%), GMFCS IV in 12 (12.6%) and GMFCS V in 4 (4.2%).

Results. ASD was detected in 55 (57.9%) patients. The mean age of children with ASD was 7.0 [IQR: 4.0; 10.5] years, without ASD – 6.0 [IQR: 4.0; 9.0] years ($p=0.432$). A prognostic model for the development of ASD in GE was developed and the following independent risk factors were established: 1) the presence of an x-linked type of inheritance ($p=0.017$, $OR=20.5$, 95% CI [1.72–243.6]), 2) ventriculomegaly ($p=0.006$, $OR=7.47$, 95% CI [1.8–30.9]), 3) slowdown in the main background activity on the EEG ($p=0.013$, $OR=5.54$, 95% CI [1.44–21.2]) and 4) concomitant cognitive impairment ($p=0.022$, $OR=25.7$, 95% CI [1.61–413.0]). The sensitivity and specificity of the model at this threshold were 87.2% and 74.4%, respectively.

Conclusion. The risk of developing RAS in GE does not depend on the characteristics of the course of epilepsy, but is determined by impaired functioning of neurons resulting from mutations.

Keywords: genetic epilepsy, autism spectrum disorder, predictors, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Под генетической понимают такую эпилепсию, когда причиной заболевания является известная или предполагаемая генетическая мутация, при которой припадки – ключевой симптом болезни [1]. Расстройство аутистического спектра (РАС) – спектр психологических характеристик, описывающих широкий круг аномального поведения и затруднений в социальном взаимодействии и коммуникациях, а также строго ограниченных интересов и часто повторяющихся поведенческих актов [2].

По данным одного из метаанализов, проанализировавших данные за период с 1963 г. по 2006 г., распространенность эпилепсии у пациентов с РАС и когнитивными нарушениями составила 21,5%, с РАС без когнитивных нарушений – 8% [10, 11]. В более позднем метаанализе, включившем 16 исследований, были продемонстрированы схожие результаты: частота встречаемости эпилепсии при РАС с интеллектуальными расстройствами составила 23,7%, без расстройства интеллекта – 8,9% [3, 4].

Имеется и обратная связь: частота встречаемости РАС значительно выше у пациентов с эпилепсией, чем в общей популяции [3]. В одном из популяционных исследований, включившем 64 188 человек, было продемонстрировано, что риск развития РАС при наличии эпилепсии возрастает в 22,2 раза (95% CI; 16,8–29,3) [5]. Два больших проспективных исследования продемонстрировали частоту встречаемости РАС у детей с эпилепсией в пределах 4–5% [6, 7]. В другом исследовании в Великобритании частота РАС составила около 21% среди детей с эпилепсией [8].

Такая высокая частота коморбидности эпилепсии и РАС предполагает, что оба расстройства могут иметь общую патофизиологическую основу. Подтверждением этого является высокая распространенность (от 4 до 86%) ЭЭГ-аномалий (спайки, спайк-волны, медленные волны, замедление основной активности и т. д.) у пациентов с РАС [9, 10] и наличие одних и тех же каузативных мутаций [11]. Такие мутации нарушают

функцию белков, участвующих на любом из этапов возбудимости нейронов: обеспечение работы синапсов, управление высвобождением синаптических пузырьков, контроль внутриклеточных сигнальных путей, регуляция миграции нейронов и организация сетевых связей [9, 11]. Наиболее частыми моногенными болезнями среди пациентов с РАС, в том числе сопровождающимися эпилепсией и интеллектуальным дефицитом, являются синдром ломкой X-хромосомы (FMR1), туберозный склероз (TSC1, TSC2), нейрофиброматоз (NF1), синдром Ангельмана (UBE3A) и синдром Ретта (MECP2). Помимо моногенных мутаций, могут быть обнаружены вариации числа копий генов – субмикроскопические делеции и дупликации с вариабельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью: 1q21.1, 15q13.3, 16p13.11, 16p11.2 и 22q11.2 [9, 11].

Согласно некоторым исследованиям, выделяют такие факторы риска развития эпилепсии у пациентов с РАС, как наследственная отягощенность по эпилепсии, интеллектуальная недостаточность, нарушение речи, женский пол и регресс психоречевого развития [9, 10, 12]. Вместе с тем исследования, посвященные изучению предикторов развития РАС при эпилепсии, малочисленны.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление предикторов, определяющих развитие РАС у пациентов с эпилепсией, обусловленной моногенными и хромосомными болезнями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные о 95 пациентах, у которых причиной развития эпилепсии или когнитивных нарушений в сочетании с эпилептиформной активностью на ЭЭГ явились моногенные и хромосомные болезни. Пациенты женского пола преобладали в обследуемой группе: 60 (63,2%) женского пола и 35 (36,8%) мужского, соотношение по полу представлено как ж:м = 1,7:1,0. Средний возраст пациентов был 6,0 [IQR 4,0; 10,0] года. Моногенную патологию имели 76 (80,0%) человек, хромосомную – 19 (20,0%). Аутосомный тип наследования установлен в 80 (84,2%) наблюдениях, сцепленный с полом (с X-хромосомой) – в 15 (15,8%).

Среди моногенных болезней наиболее часто были выявлены мутации в следующих генах: натриевых каналов – в 12 (12,6%) наблюдениях: SCN1A (8 (8,4%) человек), SCN2A (3 (3,2%)), SCN3A (1 (1,1%)); в гене MECP2 (синдром Ретта) – в 7 (7,4%) случаях, в генах калиевых каналов – в 6 (6,3%) наблюдениях: KCNA2 (1 (1,1%)), KCNB1 (1 (1,1%)), KCNQ2 (1 (1,1%)), KCNQ3 (1 (1,1%)), KCNT1 (2 (2,1%)); генах кальциевых каналов – в 4 (4,2%) случаях: CACNA1A (2 (2,1%)), CACNA1B (1 (1,1%)), CACNA1H (1 (1,1%)); гене хеликазного хромодомена ДНК-связывающего белка 2 – CHD2 – у 4 (4,2%) человек, в генах PCDH19 – в 4 (4,2%) случаях, CDKL5 – у 2 (2,1%) человек, SYNGAP 1 – у 2 (2,1%), ADGRV1 – у 3 (3,2%), в гене рецептора глутамата – в 2 (2,2%): GRIN2A (1 (1,1%)) и GRIN2B (1 (1,1%)); рецептора гамма-аминомасляной кислоты – GABRA1 (2 (2,1%)), транспортера гамма-аминомасляной кислоты – SLC6A1 (3 (3,2%)), транспортера глюкозы SLC2A1 (2 (2,2%)), в генах DEPDC5 (2 (2,1%)), PRRT2 (2 (2,1%)), STXB1 (1 (1,1%)), WDR45 (2 (2,2%)) и др.

Среди хромосомных болезней наиболее часто встречались синдром делеции 1p36 – 4 (4,2%) наблюдения, делеция длинного плеча 15-й хромосомы (синдром Ангельмана) – 3 (3,2%) случая; делеция короткого плеча 4-й хромосомы (синдром



Вольфа – Хишхорна) – 1 (1,1%) человек, микроделеция длинного плеча 22-й хромосомы (синдром Фелан – МакДермид) – 1 (1,1%) случай и др.

Эпилепсию имели 92 (96,8%) человека, у 3 (3,2%) эпилептических приступов не было, но имелась эпилептиформная активность (ЭПА) по данным ЭЭГ в сочетании с когнитивными нарушениями. Средний возраст дебюта эпилептических приступов – 1,0 [IQR: 0,58; 3,0] года. Фокальные эпилептические приступы были у 36 (37,9%) человек, тонико-клонические судороги – у 35 (36,8%), миоклонические – у 26 (27,4%), эпилептические спазмы – у 7 (7,4%), приступы прекращения двигательной активности – у 22 (23,2%), тонические – у 16 (16,8%), атонические – у 22 (23,2%). Фебрильно-провоцируемые приступы имели 36 (37,9%) пациентов, эпилептические статусы – 28 (29,5%). Синдром инфантильных спазмов был у 9 (9,5%) человек, синдром Леннокса – Гасто – у 1 (1,1%). В наихудший период течения заболевания ежедневные приступы имели 51 (53,7%) человек, еженедельные – 13 (13,7%), ежемесячные – 14 (14,7%), несколько раз в году – 8 (8,4%) и единичные – 6 (6,3%). Фармакорезистентное течение эпилепсии было в 51 (53,7%) наблюдении.

Данные ЭЭГ были доступны для 92 человек. Интериктальная ЭПА присутствовала у 72 (75,8%) из них. Региональная ЭПА была выявлена у 24 (26,1%) пациентов, мультирегиональная – у 10 (10,9%), диффузная – у 47 (51,1%), бифронтальная – у 4 (4,3%), гипсаритмия – у 1 (1,1%). Одновременное наличие региональной/мультирегиональной и диффузной ЭПА имели 15 (16,3%) человек. Замедление основной активности было выявлено в 32 (34,8%) случаях. Запись ЭЭГ во время сна была проведена в 59 наблюдениях, продолженную эпилептиформную активность во время глубокого сна имели 8 (13,6%) человек.

Данные МРТ проанализированы у 89 человек. Вентрикуломегалия была выявлена в 34 (38,2%) случаях, расширение переднего субарахноидального пространства – в 19 (21,3%). Другие церебральные аномалии диагностированы в 12 (13,5%) случаях и были представлены агенезией/гипогенезией мозолистого тела (5 (5,6%) наблюдений), накоплением железа в базальных ядрах (1 (1,1%) наблюдение), нейроглиальной кистой (2 (2,2%) случая), нарушением ротации левого гиппокампа (1 (1,1%) случай), кистой в области гиппокампа (1 (1,1%) случай), перивентрикулярным глиозом (1 (1,1%) случай) и фокальной кортикальной дисплазией (1 (1,1%) случай).

Когнитивные нарушения имели 81 (85,3%) человек: легкие – 22 (23,2%) человека, умеренные – 17 (17,9%), выраженные – 18 (18,9%) и глубокие – 24 (25,3%). Двигательные нарушения присутствовали у 38 (40,0%) человек: 2-й уровень GMFCS имели 18 (18,9%) пациентов, 3-й уровень GMFCS – 4 (4,2%), 4-й уровень GMFCS – 12 (12,6%) и 5-й уровень GMFCS – 4 (4,2%).

Диагноз РАС устанавливался на основании критериев DSM-5, опросника расстройства аутистического спектра CASD (Checklist for Autism Spectrum Disorders) для родителей и рейтинговой шкалы аутизма у детей CARS (Childhood Autism Rating Scale).

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна – Уитни (U-критерий) для количественных признаков, критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера для сравнения качественных признаков. Прогнозирование риска развития аутизма осуществляли с применением метода бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Симптомы РАС были выявлены у 55 (57,9%) человек анализируемой группы. Средний возраст детей с РАС был 7,0 [IQR: 4,0; 10,5] года и был сопоставим с детьми без аутистического расстройства – 6,0 [IQR: 4,0; 9,0] года ($p=0,432$).

Установлено, что симптомы РАС достоверно чаще встречались при наличии следующих анамнестических и клинично-инструментальных данных (табл. 1): 1) наличие хромосомных перестроек ($p=0,010$); 2) X-сцепленный тип наследования ($p=0,011$); 3) вентрикуломегалия ($p=0,002$); 4) расширение переднего субарахноидального пространства ($p=0,003$); 5) наличие приступов в виде эпилептических спазмов ($p=0,039$); 6) замедление основной активности по данным ЭЭГ ($p=0,0017$); 7) наличие лицевого дисморфизма ($p=0,042$); 8) микроцефалия ($p=0,042$); 9) сопутствующие двигательные ($p<0,001$) и 10) интеллектуальные ($p<0,001$) расстройства. Пациенты с фебрильно-провоцируемыми приступами реже имели симптомы РАС ($p=0,018$) (рис. 1).

Таблица 1
Зависимость наличия РАС от анамнестических и клинично-инструментальных данных у пациентов с генетической эпилепсией
Table 1
The dependence of the presence of ASD on anamnestic and clinical and instrumental data in patients with genetic epilepsy

Признак	Расстройство аутистического спектра				p	V _{Крамера}	ОШ; 95% ДИ
	наличие		отсутствие				
	Абс. (N)	%	Абс. (N)	%			
Анамнестические данные							
Наличие хромосомной перестройки	16 (55)	29,1	3 (40)	7,5	0,010*	0,267	5,06 [1,36; 18,8]
X-сцепленный тип наследования	14 (55)	25,5	2 (40)	5,0	0,011*	0,270	6,49 [1,38; 30,4]
Женский пол	39 (55)	70,9	21 (40)	52,5	0,086	0,188	2,21 [0,94; 5,16]
Нейрорадиологические данные							
Вентрикуломегалия	26 (49)	53,1	8 (40)	20,0	0,002*	0,338	4,52 [1,74; 11,8]
Расширение переднего САП	16 (45)	35,6	3 (39)	7,7	0,003*	0,332	6,62 [1,76; 24,9]
Сопут. церебральная патология	9 (55)	16,4	3 (40)	7,5	0,230	0,132	2,41 [0,61; 9,56]
Особенности течения эпилепсии							
Инфантильные спазмы	8 (55)	14,5	1 (40)	2,5	0,074	0,203	6,64 [0,79; 55,4]
Фокальные приступы	21 (55)	38,2	16 (39)	41,0	0,832	0,029	0,89 [0,38; 2,05]
ТКС	18 (54)	33,3	17 (39)	43,6	0,387	0,104	0,65 [0,28; 1,51]
Миоклонии	11 (55)	20,0	15 (40)	37,5	0,067	0,194	0,42 [0,17; 1,05]
Эпилептические спазмы	7 (55)	100	0 (39)	0,0	0,039*	0,239	–



Окончание таблицы 1

Признак	Расстройство аутистического спектра				p	V _{Крамера}	ОШ; 95% ДИ
	наличие		отсутствие				
	Абс. (N)	%	Абс. (N)	%			
Особенности течения эпилепсии							
Приступы ПДА	10 (55)	18,2	12 (40)	30,0	0,221	0,138	0,52 [0,19; 1,36]
Тонические приступы	12 (55)	21,8	8 (40)	20,0	0,626	0,064	1,36 [0,51; 3,65]
Атонические приступы	14 (55)	25,5	8 (40)	20,0	0,626	0,064	1,36 [0,51; 3,65]
Фебрильные судороги	15 (55)	29,1	21 (40)	52,5	0,018*	0,257	0,34 [0,14; 0,80]
Эпилептический статус	16 (55)	29,1	12 (40)	30,0	1,000	0,010	0,96 [0,39; 2,34]
Фармакорезистентность	34 (53)	64,2	19 (38)	50,0	0,201	0,142	1,79 [0,77; 4,18]
ЭЭГ-данные							
Интериктальная ЭПА	43 (53)	81,1	29 (39)	74,4	0,455	0,081	1,48 [0,55; 4,01]
Замедление основного фона	24 (42)	57,1	8 (39)	20,5	0,001*	0,374	5,17 [1,92; 13,9]
ESES	6 (32)	18,8	1 (24)	4,2	0,219	0,218	5,31 [0,59; 47,4]
Микроцефалия	16 (48)	33,3	5 (39)	12,8	0,042*	0,238	3,4 [1,12; 10,4]
Двигательные нарушения	31 (55)	56,4	7 (40)	17,5	<0,001*	0,392	6,09 [2,29; 16,1]
Интеллектуальные нарушения	54 (55)	98,2	27 (40)	67,5	<0,001*	0,427	26,0 [3,23; 209,3]

Примечания: * различия статистически значимы, $p < 0,05$; ESES – продолженная эпилептиформная активность в фазу медленного сна; ПДА – прекращение двигательной активности; ТКС – тонико-клонические судороги; ЭПА – эпилептиформная активность.

Не установлено зависимости между наличием симптомов РАС и возрастом дебюта эпилепсии ($p=0,794$), продолжительностью максимального межприступного интервала ($p=0,206$), частотой эпилептических приступов ($p=0,857$), полом пациента ($p=0,086$), наличием сопутствующей церебральной патологии по данным нейровизуализации ($p=0,230$), инфантильных спазмов в анамнезе ($p=0,074$), фокальных ($p=40,832$), тонико-клонических ($p=0,387$), миоклонических ($p=0,067$), тонических ($p=0,169$) и атонических ($p=0,626$) приступов, приступов в виде прекращения двигательной активности ($p=0,221$), эпилептического статуса в анамнезе ($p=1,000$), фармакорезистентного течения эпилепсии ($p=0,201$), наличием интериктальной ЭПА ($p=0,455$) и продолженной ЭПА в фазу глубокого сна ($p=0,219$).

Для определения вероятности развития РАС у пациентов с генетической эпилепсией в зависимости от анамнестических и клинично-инструментальных данных нами была разработана прогностическая модель с применением метода бинарной логистической регрессии. В модель были включены те признаки, которые продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с развитием РАС на предыдущем

Предикторы развития расстройства аутистического спектра при генетической эпилепсии

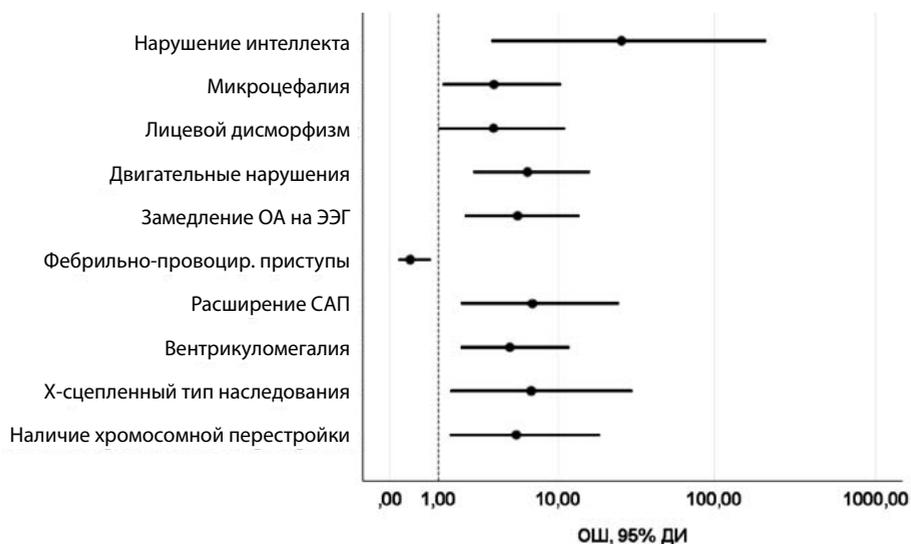


Рис. 1. Зависимость наличия РАС у пациентов с генетической эпилепсией от клинико-инструментальных данных (нескорректированное ОШ, 95% ДИ)

Примечания: ОА – основная активность, САП – субарахноидальное пространство.

Fig. 1. Dependence of the presence of ASD in patients with genetic epilepsy on clinical and instrumental data (unadjusted OR, 95% CI)

этапе исследования: наличие хромосомной перестройки, X-сцепленный тип наследования, вентрикуломегалия, расширение переднего САП, фебрильные судороги, замедление основной активности по данным ЭЭГ, лицевой дисморфизм, микроцефалия, наличие двигательных и когнитивных нарушений. Установлены такие независимые факторы развития РАС у детей с генетической эпилепсией, как наличие X-сцепленного типа наследования, вентрикуломегалия по данным нейровизуализации, замедление основной активности на ЭЭГ и нарушение интеллекта. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,6 + 3X_x + 2X_{\text{вм}} + 1,71X_{\text{ээг}} + 3,25X_{\text{кн}} \quad (1),$$

где P – вероятность развития РАС (%);

X_x – X-сцепленный тип наследования (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{вм}}$ – наличие вентрикуломегалии (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{ээг}}$ – замедление основной активности на ЭЭГ (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{кн}}$ – наличие когнитивных нарушений (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 56,0% дисперсии вероятности развития РАС определяются факторами, включенными в модель (1). Наличие X-сцепленного типа наследования ($p = 0,017$, ОШ=20,5, 95% ДИ [1,72–243,6]),



вентрикуломегалии ($p=0,006$, ОШ=7,47, 95% ДИ [1,8–30,9]), замедление основной активности на ЭЭГ ($p=0,013$, ОШ=5,54, 95% ДИ [1,44–21,2]) и сопутствующие когнитивные нарушения ($p=0,022$, ОШ=25,7, 95% ДИ [1,61–413,0]) имели прямую связь с вероятностью развития РАС. Характеристики каждого из факторов представлены в табл. 2. На рис. 2 представлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (1).

Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рис. 3. Площадь под ROC-кривой составила $AUC=0,87\pm 0,04$ (95% ДИ: 0,79–0,95). Значение логистической функции (1) в точке cut-off – 39,7%. При значениях Р выше или равных 39,7% определялся высокий риск развития РАС, а при значениях $P<39,7\%$ – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 87,2% и 74,4% соответственно.

Таблица 2
Характеристики связи предикторов модели (1) с вероятностью развития РАС у пациентов с генетической эпилепсией

Table 2
Characteristics of the relationship between predictors of model (1) and the likelihood of developing ASD in patients with genetic epilepsy

Предикторы	Нескорректированное ОШ		Скорректированное ОШ	
	COR; 95% CI	p	AOR; 95% CI	p
X-сцепленный тип наследования	6,49; 1,38–30,4	0,011*	20,5; 1,72–243,6	0,017*
Вентрикуломегалия	4,52; 1,74–11,8	0,002*	7,47; 1,8–30,9	0,006*
Замедление основной активности на ЭЭГ	5,17; 1,92–13,9	0,001*	5,54; 1,44–21,2	0,013*
Когнитивные нарушения	26,0; 3,23–209,3	<0,001*	25,7; 1,61–413,0	0,022*

Примечание: * различия статистически значимы, $p<0,05$.

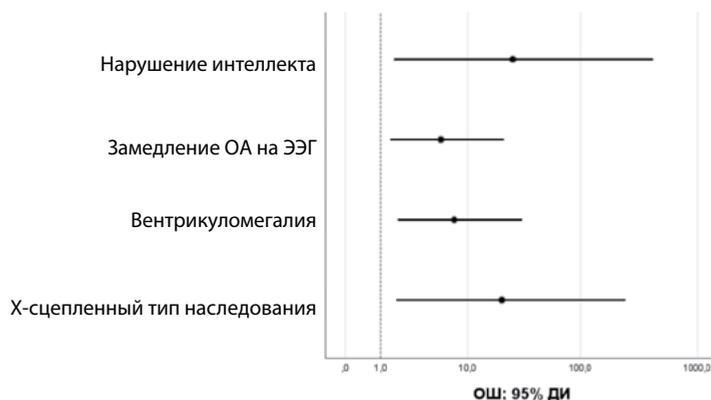


Рис. 2. Скорректированное ОШ с 95% ДИ для предикторов развития аутизма при генетической эпилепсии

Примечания: ОА – основная активность, ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

Fig. 2. Adjusted OR with 95% CI for predictors of autism in genetic epilepsy

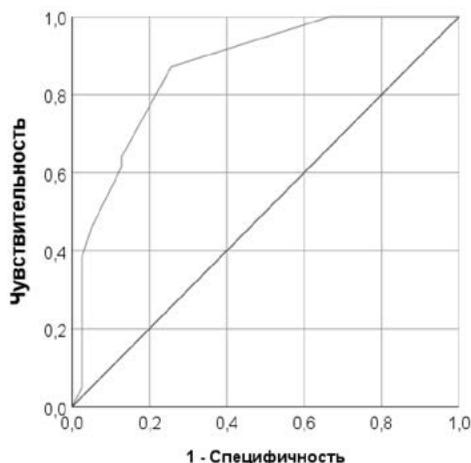


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития РАС при генетической эпилепсии от значений прогностической функции (1)
Fig. 3. ROC-curve characterizing the dependence of the development of ASD in genetic epilepsy on the values of the prognostic function (1)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство исследований демонстрируют распространенность РАС среди пациентов с эпилепсией от 4 до 22% [6–8]. Такая разбежка обусловлена различным дизайном исследования, величиной выборки, возрастом изучаемых пациентов, включением/исключением пациентов с генетической патологией с заведомо высоким риском развития когнитивных нарушений (например, туберозный склерозный комплекс) [3]. Вместе с тем при анализе частоты встречаемости РАС при отдельных генетических синдромах, проявляющихся эпилепсией, распространенность аутизма значительно возрастает. Так, по данным ряда публикаций, РАС встречается у 80% пациентов с синдромом Ретта, у 25% с синдромом ломкой X-хромосомы, у 20% с туберозным склерозным комплексом, у 80% с синдромом Фелан – МакДермид [9, 13], у 20% пациентов с STXBP1-энцефалопатией [11], 20% – с PCDH19-эпилепсией [14] и у 61,5% с синдромом Драве [15].

Наши данные также демонстрируют высокую частоту встречаемости аутизма (57,9%), что обусловлено характером выборки: многие пациенты имели такие генетические синдромы, как синдром Ретта, синдром Ангельмана, синдром Драве и др., которые часто сопровождаются выраженными когнитивными нарушениями, фармакорезистентной эпилепсией и двигательными расстройствами.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что наличие когнитивных нарушений существенно повышает риск развития РАС у пациентов с эпилепсией [6–8]. Наши данные подтверждают эту зависимость: интеллектуальные расстройства повышали вероятность развития РАС в 26,0 [95% ДИ: 3,23–209,3] раза, сохраняя свою высокую значимость в прогностической модели.

Вероятность развития РАС зависит и от типа наследования. По нашим данным, X-сцепленный тип наследования повышал риск развития аутизма в 6,49 раза [95% ДИ:



1,38–30,4] и также вошел в число независимых факторов прогностической модели. Это обусловлено тем, что в числе X-сцепленных синдромов значатся такие заболевания, как синдром Ретта, PCDH19-эпилепсия, CDKL5-эпилептическая энцефалопатия и нейродегенерация с накоплением железа 5-го типа (WDR45). Все перечисленные генетические синдромы имеют высокую частоту как когнитивных нарушений, так и РАС [9, 14].

Согласно одному из самых крупных метаанализов ENIGMA, изучавшему данные нейровизуализации у 1571 пациента с аутизмом и у 1651 человека без РАС в возрасте от 2 до 64 лет, выявлено, что при РАС чаще наблюдалось расширение боковых желудочков и субарахноидального пространства, утолщение коры в лобных отделах и истончение в височных долях. Пациенты с РАС также имели меньший объем подкорковых ядер (бледного шара, скорлупы и миндалялы) [16]. В нашем исследовании мы анализировали связь РАС с вентрикуломегалией, расширением субарахноидального пространства, наличием структурных аномалий мозга и установили, что только наличие вентрикуломегалии повышало риск развития РАС у пациентов с генетической эпилепсией.

Изменения на электроэнцефалограмме у пациентов с РАС встречаются в 30% случаев. Это могут быть как неэпилептиформные аномалии в виде асимметрии и замедления основной активности, так и эпилептиформные – спайки, острые волны, спайк-волновые комплексы, полиспайки [17]. По нашим данным, только замедление основной активности имело прогностическое значение, в то время как наличие интериктальной эпилептиформной активности и продолженная эпилептиформная активность в фазу глубокого сна не повышали риск развития РАС.

Ряд авторов считают, что ранний дебют эпилептических приступов также значительно повышает риск развития аутизма [18, 19]. В нашем исследовании такой зависимости не получено.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие связи между вероятностью развития РАС и такими характеристиками течения эпилепсии, как возраст дебюта приступов, их частота, продолжительность максимальной ремиссии, тип эпилептических припадков, наличие фармакорезистентности, свидетельствует о том, что и аутизм, и эпилепсия являются следствием нарушения функционирования нейронов, вызванного той или иной мутацией.

Исходя из предикторов, вошедших в прогностическую модель, представляется маловероятным предотвращение развития РАС у пациентов с генетической эпилепсией с влиянием только на лечение эпилептических приступов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. Available at: <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
2. American psychiatric association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition*. Washington: American Psychiatric Publishing. 2013:50–53. Available at: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
3. Buckley A.W., Holmes G.L. Epilepsy and Autism. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016;6(4): a022749. doi: 10.1101/cshperspect.a022749
4. Woolfenden S., Sarkozy V., Ridley G. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder – epilepsy and mortality. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2012;54(4):306–312. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04223.x
5. Selassie A.W., Wilson D.A., Martz G.U. Epilepsy beyond seizure: a population-based study of comorbidities. *Epilepsy Res.* 2014;108(2):305–315. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2013.12.002

Предикторы развития расстройства аутистического спектра при генетической эпилепсии

6. Berg A.T., Plioplys S., Tuchman R. Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study. *J. Child. Neurol.* 2011;26(5):540–547. doi: 10.1177/0883073810384869
7. Geerts A., Brouwer O., Donselaar C. Health perception and socioeconomic status following childhood-onset epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia.* 2011;52(12): 2192–2202. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03294.x
8. Reilly C., Atkinson P., Das K.B. Screening for mental health disorders in active childhood epilepsy: population-based data. *Epilepsy Res.* 2014;108(10):1917–1926. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.09.028
9. Lee B.H., Smith T., Paciokowski A. Autism spectrum disorder and epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav.* 2015;47:191–201. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.03.017
10. Lee H., Kang H.C., Kim S.W. Characteristics of late-onset epilepsy and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *Korean Journal of Pediatrics.* 2011;54(1):22–28. doi: 10.3345/kjp.2011.54.1.22
11. Stamberger H., Nikanorova M., Willemsen M.H. STXBP1 encephalopathy. *Neurology.* 2016;86(10):954–962. doi: 10.1212/wnl.0000000000002457
12. Stafstrom C.E., Benke T.A. Autism and epilepsy: exploring the relationship using experimental models. *Epilepsy currents.* 2015;15(4):206–210. doi: 10.5698/1535-7511-15.4.206
13. Samanta D. PCDH19-related Epilepsy Syndrome: A comprehensive Clinical Review. *Pediatric Neurology.* 2020;105:3–9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.009
14. Amiet C., Gourfinkel-An I., Bouzamondo A. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol. Psychiatry.* 2008;64(7):577–582. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.030
15. Berkvens J.J., Veugen I., Veendrick-Meekees M.J. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy Behav.* 2015;47:11–16. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.057
16. Thompson P.M., Jahanshad N., Ching C.R.K. ENIGMA and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl. Psychiatry.* 2020;10:100. doi: 10.1038/s41398-020-0705-1
17. Resendiz-Aparicio J.C., Coiscou-Dominguez N.R., Yanez-Acosta L. Epileptiform activity in psychiatric disorders in children. *Rev. Neurol.* 2008;46(11):660–663.
18. Saemundsen E., Ludvigsson P., Hilmarsdottir I. Autism spectrum disorders in children with seizures in the first year of life – a population-based study. *Epilepsia.* 2007;48(9):1724–1730. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01150.x
19. Saemundsen E., Ludvigsson P., Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia.* 2008;49(11):1865–1870. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01688.x



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.030>
УДК 616.853



Зайцев И.И.✉, Лихачев С.А., Марьенко И.П.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Связь цитокинового профиля крови и течения эпилепсии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Зайцев И.И.; сбор материала – Зайцев И.И., Лихачев С.А., Марьенко И.П.; статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Зайцев И.И.; редактирование – Марьенко И.П.

Подана: 02.12.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: garikzaitcev@yandex.by

Резюме

Введение. Эпилепсия – это заболевание головного мозга, характеризующееся повторными эпилептическими приступами, возникающими в результате патологической избыточной или синхронной нейрональной активности головного мозга. Эпилепсия является полиэтиологическим заболеванием, в основе которого лежит дисбаланс между процессами возбуждения и торможения в центральной нервной системе. За последние десятилетия появились исследования, свидетельствующие о том, что в качестве фактора, способствующего определению характера течения эпилепсии, выступает нейровоспаление. Ключевым субстратом концепции нейровоспаления выступает дисбаланс между воспалительными и провоспалительными цитокинами.

Цель. Изучить содержание цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) в сыворотке крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и с фармакорезистентной эпилепсией.

Материалы и методы. В группу с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии вошло 38 пациентов, в группу с фармакорезистентной эпилепсией 43 пациента, группу без эпилепсии – 40 пациентов. Содержание цитокинов определили при помощи иммуноферментного анализа по сыворотке крови.

Результаты. Установлено, что у группы с фармакорезистентной эпилепсией уровни ФНО- α и ИЛ-6 были доверено больше, чем у группы с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии. У лиц с фармакорезистентной эпилепсией между уровнем воспалительного цитокина ФНО- α и частотой приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь, между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и частотой приступов также. У лиц с фармакорезистентной эпилепсией между уровнем воспалительного цитокина ФНО- α и интенсивностью приступов получена статистически значимая сильная прямая связь, а между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и интенсивностью приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь.

Выводы. Полученные результаты указывают на потребность в проведении дальнейших исследований, посвященных применению для лечения фармакорезистентной эпилепсии глюкокортикостероидов и иммуноглобулина, способных модулировать степень реактивности иммунитета.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия, эпилептическая активность, нейровоспаление, цитокины

Igor I. Zaitcev✉, Sergei A. Likhachev, Irina P. Marienko

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

The Relationship between the Cytokine Profile of Blood and the Course of Epilepsy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Igor I. Zaitcev; collection of material – Igor I. Zaitcev, Sergei A. Likhachev, Irina P. Marienko; statistical data processing, analysis and interpretation of the results, writing the text – Igor I. Zaitcev; editing – Irina P. Marienko.

Submitted: 02.12.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: garikzaitcev@yandex.by

Abstract

Introduction. Epilepsy is a brain disease characterized by repeated epileptic seizures resulting from pathological excessive or synchronous neuronal activity of the brain. Epilepsy is a polyetiological disease, which is based on an imbalance between the processes of excitation and inhibition in the central nervous system. In recent decades, there have been studies indicating that neuroinflammation acts as a factor contributing to determining the nature of the course of epilepsy. The key substrate of the neuroinflammation concept is an imbalance between inflammatory and proinflammatory cytokines.

Purpose. To study the content of cytokines (TNF- α and IL-6) in the blood serum of patients with epilepsy in the stage of clinical electroencephalographic remission and with pharmaco-resistant epilepsy.

Materials and methods. The group with epilepsy in clinical and electroencephalographic remission included 38 patients, the group with pharmaco-resistant epilepsy – 43 patients, the group without epilepsy – 40 patients. The cytokine content was determined using an enzyme immunoassay of blood serum.

Results. It was found that the group with pharmaco-resistant epilepsy had higher levels of TNF- α and IL-6 than the group with epilepsy in clinical electroencephalographic remission. It was found that in individuals with pharmaco-resistant epilepsy, a statistically significant, moderate, direct relationship was obtained between the level of inflammatory cytokine TNF- α and the frequency of seizures, and a statistically significant, moderate, direct relationship was obtained between the level of inflammatory cytokine IL-6 and the frequency of seizures. It was found that in individuals with pharmaco-resistant epilepsy, a statistically significant, strong, direct relationship was obtained between the level of inflammatory cytokine TNF- α and the intensity of seizures, and a statistically significant,



moderate, direct relationship was obtained between the level of inflammatory cytokine IL-6 and the intensity of seizures.

Conclusions. The results obtained indicate the need for further studies on the use of glucocorticosteroids and immunoglobulin for the treatment of pharmaco-resistant epilepsy, which can modulate the degree of immune reactivity.

Keywords: epilepsy, pharmaco-resistant epilepsy, epileptic activity, neuroinflammation, cytokines

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия – это заболевание головного мозга, характеризующееся повторными эпилептическими приступами, возникающими в результате патологической избыточной или синхронной нейрональной активности головного мозга. Концептуальное определение эпилепсии предполагает характеристику не только стойкой предрасположенности к эпилептическим приступам, но и нейробиологическим, когнитивным и социальным последствиям этого заболевания. International league against epilepsy (ILAE) определяет эпилепсию как расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. Эпилепсия является полиэтиологическим заболеванием, в основе которого лежит дисбаланс между процессами возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Многие патологические процессы могут оказать влияние на эпилептогенез. Согласно действующей в настоящее время классификации эпилепсии от ILAE по этиологии, эпилепсию подразделяют на следующие типы: генетическая, структурная, метаболическая, иммунная, инфекционная и неизвестная [2]. Точное понимание этиологического фактора необходимо для выбора оптимального способа лечения заболевания. Так, «золотым стандартом» лечения структурной эпилепсии является нейрохирургическое вмешательство, а эпилепсия, развившаяся на фоне аутоиммунного энцефалита, будет купирована при применении иммуносупрессивного лечения для основного заболевания. Но стоит отметить, что *in vivo* в отличие от *in vitro* невозможно изолированное от всего организма развитие патологического процесса. Поэтому эпилептогенез следует рассматривать как совокупность ряда процессов, части из которых будет отводиться ключевая роль, а часть выступит в роли сопутствующих факторов. За последние десятилетия появились исследования, свидетельствующие о том, что в качестве фактора, способствующего определению характера течения эпилепсии, выступает нейровоспаление [1, 4]. Ключевым субстратом концепции нейровоспаления выступает дисбаланс между воспалительными и провоспалительными цитокинами [1, 4]. Цитокины – это пептидные вещества, обладающие высокой биологической активностью, функция которых непосредственно связана с иммунитетом и кроветворением [5]. Цитокины подразделяют на интерлейкины, факторы некроза опухолей, факторы роста, хемокины и колониестимулирующие факторы [5, 9]. В настоящее время изучено более трех десятков цитокинов, часть из которых оказывает дублирующий эффект

на клеточные процессы, а часть контролирует реакции, находящиеся в антагонизме. Цитокины регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют тип и длительность иммунного ответа, усиливают или подавляют рост клеток, влияют на их дифференцировку и степень функциональной активности [8, 9]. В основе всех вышеуказанных реакций лежат два фундаментальных метаболических клеточных процесса – возбуждения и торможения. Существуют цитокины воспалительные (возбуждающие) и противовоспалительные (тормозящие). Цитокиновые каскады находятся в постоянном динамическом равновесии и в норме регулируются по механизму обратной связи. Ответ на вопрос о том, как же связаны цитокины и нервная система, становится понятен при детальном изучении клеточного устройства головного мозга. Структурной и функциональной единицей ЦНС являются нейроны, благодаря слаженной работе которых и возможна высшая нервная деятельность. Функция жизнеобеспечения нейрона «ложится на плечи» нейроглии, количество клеток которой как минимум в 5 раз превосходит количество самих нейронов. Клетки нейроглии подразделяются на макроглию (эпендимная глия, астроглия и олигодендроциты) и микроглию. Нас интересуют именно клетки микроглии, которые по своему происхождению являются мезенхимальными клетками, развиваются из периваскулярных макрофагов мозга и относятся к макрофагально-моноцитарной системе. На протяжении долгого времени общепринятым было мнение о том, что клетки микроглии не играют значительной роли в работе ЦНС и выполняют лишь иммунную функцию. Взгляд на роль микроглии изменился благодаря нескольким фундаментальным работам, выполненным в начале прошлого десятилетия. Исследования на стыке сфер нейрофизиологии и иммунологии выявили, что клетки микроглии способны модулировать функциональную активность нейронов [3, 6]. Концепция нейровоспаления как одного из звеньев эпилептогенеза основана на гипотезе о дисбалансе уровней воспалительных и противовоспалительных цитокинов, оказывающих соответственно возбуждающий (проэпилептогенный) и тормозящий (противоэпилептогенный) эффект [1, 4]. Согласно имеющимся клиническим и экспериментальным данным, в той или иной степени воздействовать на функциональную активность нейронов могут воспалительные и противовоспалительные цитокины [1, 4, 7]. В данное время нет единого мнения о том, какие из цитокинов вносят основной вклад в эпилептогенез, в разных работах различным цитокинам (или их комбинациям) отводится ключевая роль [1, 4, 10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить содержание цитокинов (фактора некроза опухоли и интерлейкина-6) в сыворотке крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и с фармакорезистентной эпилепсией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8,0 for Windows, EXCEL. Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программной системы STATISTICA for Windows (StatSoft, USA, версия 8). Первоначальный анализ данных осуществлялся при помощи методов описательной статистики и проверки нормальности



распределения. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерию Шапиро – Уилка и визуальному анализу гистограмм и графиков нормальной вероятности. Полученные в ходе исследования данные не имели нормального распределения, вследствие чего для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна – Уитни (U-критерий) для независимых групп, критерий Вилкоксона (t-критерий) для зависимых групп, критерий Краскела – Уоллиса (H-критерий) для сравнения между несколькими группами, точный критерий Фишера и χ^2 – для оценки качественного признака, метод ранговой корреляции Спирмена (r_s) – для оценки взаимосвязи между показателями. Количественные результаты исследования приведены согласно рекомендациям, для ненормального распределения: медиана, нижний (25-й перцентиль) и верхний (75-й перцентиль) квартили. Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез принято за 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение цитокинового профиля крови

Изучение цитокинового профиля у лиц с эпилепсией в стадии клинко-электроэнцефалографической ремиссии. В группу с эпилепсией в стадии клинко-электроэнцефалографической ремиссии вошло 38 пациентов, средний возраст составил 28 лет [22; 38], мужчин 18, женщин 20, среднее количество антиконвульсантов, принимаемых на момент обследования, составило 1 [1; 2]. При изучении цитокинового профиля крови получены следующие результаты. Уровень ФНО- α составил 1,95 пкг/л [1; 2], уровень ИЛ-6 составил 4,5 пкг/л [3; 7]. При этом отсутствие активного воспалительного процесса в организме было подтверждено изучением уровня лейкоцитов и СОЭ по данным общего анализа крови и изучением уровня воспалительного маркера СРБ по данным биохимического анализа крови. Уровень лейкоцитов в исследуемой группе был 5×10^9 кл/л [4; 7], уровень СОЭ был 3 мм/ч [2; 5], уровень СРБ – 2 мг/л [1,3; 3,6].

Изучение цитокинового профиля у лиц с фармакорезистентной эпилепсией.

В группу с фармакорезистентной эпилепсией вошло 43 пациента, средний возраст составил 27 лет [24; 32], мужчин 20, женщин 23, среднее количество антиконвульсантов, принимаемых на момент обследования, 2 [2; 3]. При изучении цитокинового профиля крови получены следующие результаты. Уровень ФНО- α составил 14 пкг/л [12,3; 15,4], уровень ИЛ-6 составил 23 пкг/л [19; 28]. При этом отсутствие активного воспалительного процесса в организме было подтверждено изучением уровня лейкоцитов и СОЭ по данным общего анализа крови и изучением уровня воспалительного маркера СРБ по данным биохимического анализа крови. Уровень лейкоцитов в исследуемой группе был 4×10^9 кл/л [3; 6], уровень СОЭ был 3 мм/ч [2; 5], уровень СРБ – 2,7 мг/л [2; 3,2].

Изучение цитокинового профиля у лиц, не больных эпилепсией. В группу без эпилепсии вошло 40 пациентов, средний возраст составил 29 [24; 36] лет, мужчин 21, женщин 19. При изучении цитокинового профиля крови получены следующие результаты. Уровень ФНО- α составил 1,7 пкг/л [1,1; 2], уровень ИЛ-6 составил 4 пкг/л [2,2; 5,5]. При этом отсутствие активного воспалительного процесса в организме было подтверждено изучением уровня лейкоцитов и СОЭ по данным общего

анализа крови и изучением уровня воспалительного маркера СРБ по данным биохимического анализа крови. Уровень лейкоцитов в исследуемой группе был 4×10^9 кл/л [2; 5], уровень СОЭ был 3,9 мм/ч [3; 4,9], уровень СРБ – 3 мг/л [2; 3,3].

Сравнение цитокинового профиля у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и фармакорезистентной эпилепсией. Выполненный математический анализ полученных данных выявил статистически достоверные отличия (MW-test) по уровню ФНО- α и ИЛ-6 между пациентами с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и фармакорезистентной эпилепсией: у лиц с сохраняющимися на фоне лечения приступами уровни воспалительных цитокинов были достоверно выше, чем у пациентов с медикаментозно купированными приступами.

Последующее сравнение воспалительных маркеров крови не выявило статистически значимых отличий между данными группами по уровню лейкоцитов, СОЭ и СРБ (табл. 1).

Сравнение цитокинового профиля у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и лиц без эпилепсии. Выполненный математический анализ полученных данных выявил статистически достоверные отличия (MW-test) по уровню ФНО- α и ИЛ-6 между пациентами с фармакорезистентной эпилепсией и лицами без эпилепсии. Последующее сравнение воспалительных маркеров крови не выявило статистически значимых отличий между данными группами по уровню лейкоцитов, СОЭ и СРБ (табл. 2).

Сравнение цитокинового профиля у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и лиц без эпилепсии. Выполненный математический анализ полученных данных не выявил статистически достоверные отличия (MW-test) по уровню ФНО- α и ИЛ-6 между пациентами с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и лицами без эпилепсии: у лиц с сохраняющимися на фоне лечения приступами уровни воспалительных цитокинов были достоверно выше, чем у пациентов без эпилепсии. Последующее сравнение воспалительных маркеров крови не выявило статистически значимых отличий между данными группами по уровню лейкоцитов, СОЭ и СРБ (табл. 3).

Таблица 1

Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и фармакорезистентной эпилепсией

Table 1

Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of patients with epilepsy in the stage of clinical electroencephalographic remission and pharmacoresistant epilepsy

Показатель	Ремиссия Me [LQ; UQ]	ФРЭ Me [LQ; UQ]	p
ФНО- α , пкг/л	1,95 [1; 2]	14 [12,3; 15,4]	0,001*
ИЛ-6, пкг/л	4, [3; 7]	23 [19; 28]	0,002*
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5 [4; 7]	4 [3; 6]	0,31
СОЭ, мм/ч	3 [2; 5]	3,5 [3,1; 5]	0,64
СРБ, мг/л	2 [1,3; 3,6]	2,7 [2; 3,2]	0,49

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.



Таблица 2

Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и лиц без эпилепсии

Table 2

Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of patients with pharmacoresistant epilepsy and persons without epilepsy

Показатель	ФРЭ Ме [LQ; UQ]	Лица без эпилепсии Ме [LQ; UQ]	p
ФНО-α, пкг/л	14 [12,3; 15,4]	1,7 [1,1; 2]	0,001*
ИЛ-6, пкг/л	23 [19; 28]	4 [2,2; 5,5]	0,001*
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	4 [3; 6]	4 [2; 5]	0,49
СОЭ, мм/ч	3,5 [3,1; 5]	3,9 [3; 4,9]	0,4
СРБ, мг/л	2,7 [2; 3,2]	3 [2; 3,3]	0,51

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, p<0,05.

Таблица 3

Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии и лиц без эпилепсии

Table 3

Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of patients with epilepsy in the stage of clinical electroencephalographic remission and persons without epilepsy

Показатель	Ремиссия Ме [LQ; UQ]	Лица без эпилепсии Ме [LQ; UQ]	p
ФНО-α, пкг/л	1,95 [1; 2]	1,7 [1,1; 2]	0,59
ИЛ-6, пкг/л	4, [3; 7]	4 [2,2; 5,5]	0,72
Лейкоциты, ×10 ⁹ кл/л	5 [4; 7]	4 [2; 5]	0,32
СОЭ, мм/ч	3 [2; 5]	3,9 [3; 4,9]	0,43
СРБ, мг/л	2 [1,3; 3,6]	3 [2; 3,3]	0,47

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, p<0,05.

Обсуждение результатов изучения цитокинового профиля крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии, фармакорезистентной эпилепсией и лиц без эпилепсии. Полученные результаты изучения цитокинового профиля крови указывают на наличие статистически значимого повышения уровня воспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-6 у пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, по сравнению с пациентами, находящимися в стадии стабильной клинико-электроэнцефалографической ремиссии, и пациентами без эпилепсии (рис. 1).

Как указывалось ранее, сравнение воспалительных маркеров крови не выявило статистически значимых отличий между данными группами по уровню лейкоцитов, СОЭ и СРБ. Это свою очередь указывает на то, что различия по уровню воспалительных цитокинов между данными группами проистекают не из некоего неустановленного инфекционного, паранеопластического или аутоиммунного процесса, а являются следствием, а может быть и причиной, сохраняющихся эпилептических приступов. На современном этапе повышение уровней воспалительных цитокинов у неврологических пациентов принято именовать нейровоспалением.

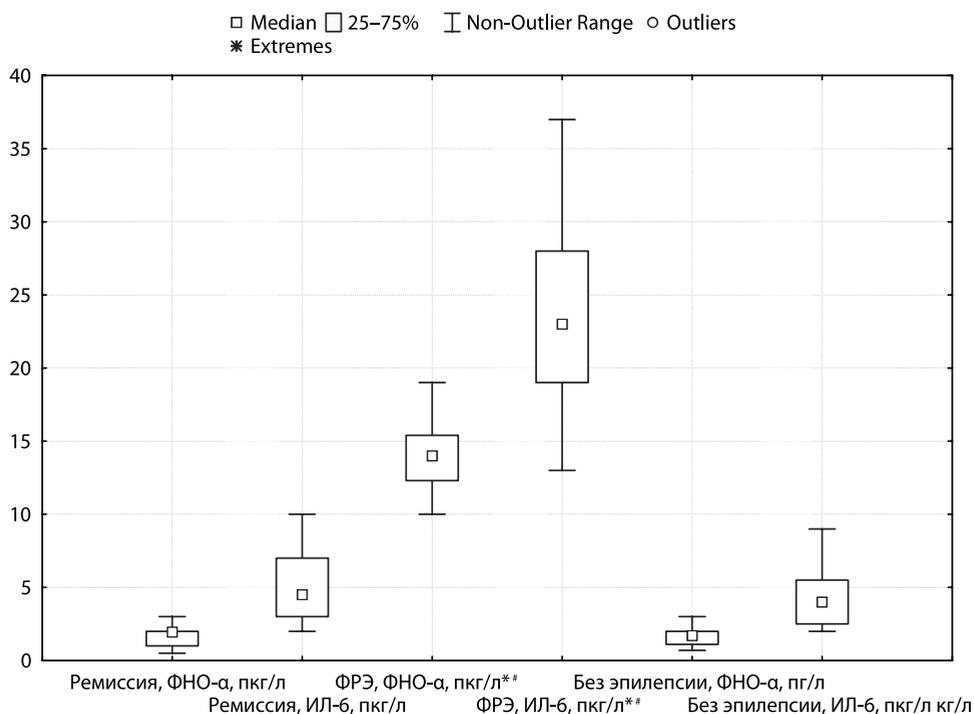


Рис. 1. Результаты изучения цитокинового профиля крови у пациентов с эпилепсией в стадии клинико-электроэнцефалографической ремиссии, фармакорезистентной эпилепсией и лиц без эпилепсии

Примечания: * установлены достоверные отличия между пациентами в ремиссии и пациентами с фармакорезистентной эпилепсией по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$; * установлены достоверные отличия между пациентами без эпилепсии и с фармакорезистентной эпилепсией по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.

Fig. 1. Results of the study of the cytokine profile of blood in patients with epilepsy at the stage of clinical electroencephalographic remission, pharmacoresistant epilepsy and persons without epilepsy

Изучение взаимосвязи эпилепсии и цитокинового профиля крови у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови с частотой приступов.

В исследуемой группе частота приступов колебалась (от редких до частых), средний показатель за квартал по выборке составил 10 [6; 13]. У всей выборки были генерализованные приступы, у 14 первичного характера, а у 29 приступы имели вторичный характер. Учитывая известную степень воздействия генерализованного эпилептического приступа на состояние нервной системы в целом, именно частота генерализованных приступов, а не фокальных, которые тоже были в клинической картине части пациентов, была принята как точка сравнения.

Для изучения взаимосвязи между содержанием воспалительных цитокинов в крови и частотой эпилептических приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией был проведен корреляционный анализ Спирмена. Между уровнем



воспалительного цитокина ФНО- α и частотой приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь ($r_s=0,76$, $p<0,05$), рис. 2.

Между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и частотой приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь ($r_s=0,66$, $p<0,05$), рис. 3.

Полученные результаты демонстрируют наличие достоверной взаимосвязи между повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови и частотой приступов.

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови и интенсивности приступов. Для практической неврологии интенсивность приступов является таким же важным аспектом, как и частота приступов. Для оценки степени интенсивности приступов широко применяется The National Hospital Seizure Severity Scale (NHS3), позволяющая получить объективные данные в баллах от 1 до 27, чем выше балл, тем выше интенсивность приступа. В исследуемой группе средний показатель интенсивности приступов был 21 балл, 10 [14; 25].

Для изучения взаимосвязи между содержанием воспалительных цитокинов в крови и интенсивностью эпилептических приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией был проведен корреляционный анализ Спирмена.

Между уровнем воспалительного цитокина ФНО- α и интенсивностью приступов получена статистически значимая сильная прямая связь ($r_s=0,9$, $p<0,05$), рис. 4.

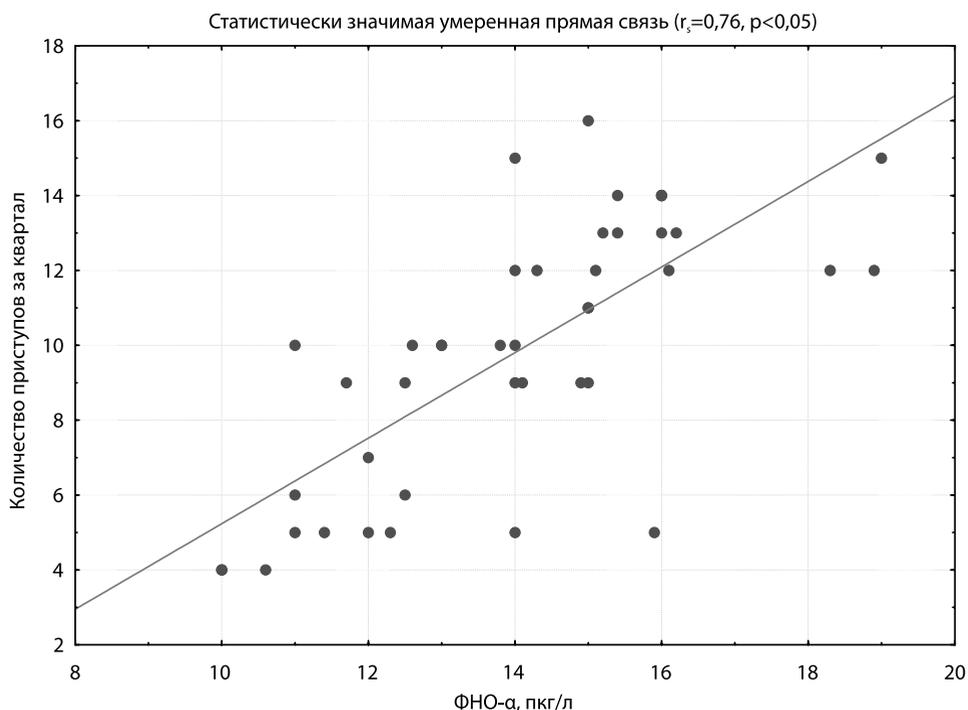


Рис. 2. Взаимосвязь уровня ФНО- α и частоты приступов у лиц с фармакорезистентной эпилепсией
Fig. 2. Relationship of TNF- α level and frequency of seizures in individuals with pharmacoresistant epilepsy

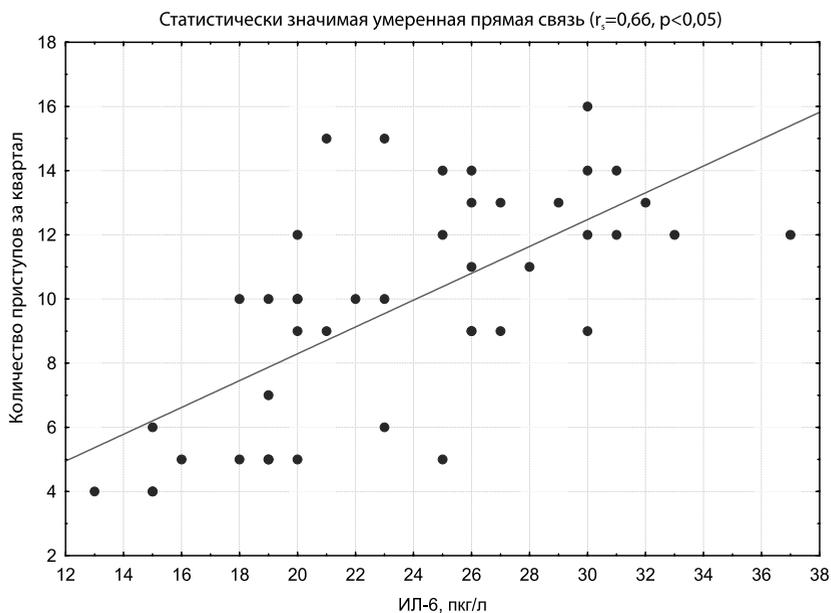


Рис. 3. Взаимосвязь уровня ИЛ-6 и частоты приступов у лиц с фармакорезистентной эпилепсией
Fig. 3. Relationship of IL-6 level and frequency of seizures in individuals with pharmacoresistant epilepsy

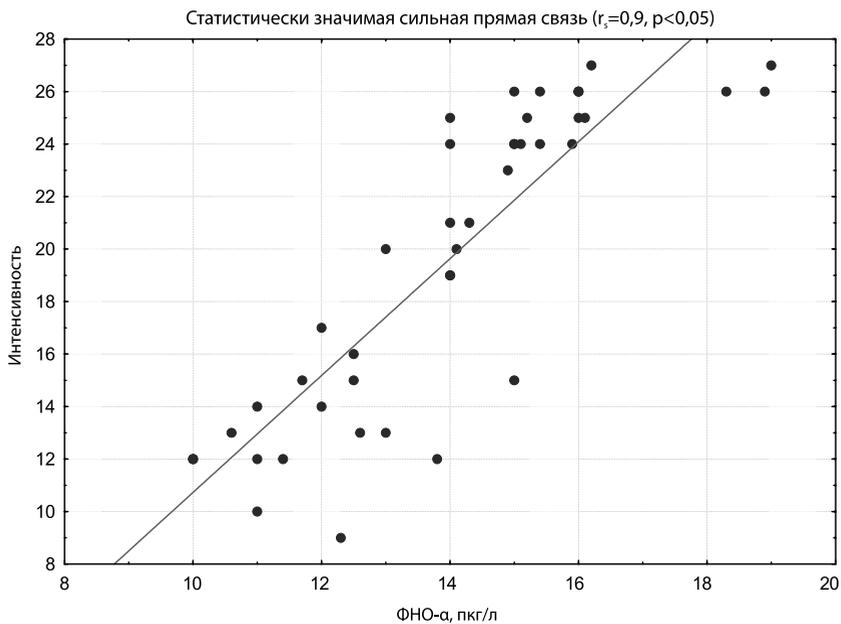


Рис. 4. Взаимосвязь уровня ФНО-α и интенсивности приступов у лиц с фармакорезистентной эпилепсией
Fig. 4. Relationship of TNF-α level and intensity of seizures in individuals with pharmacoresistant epilepsy

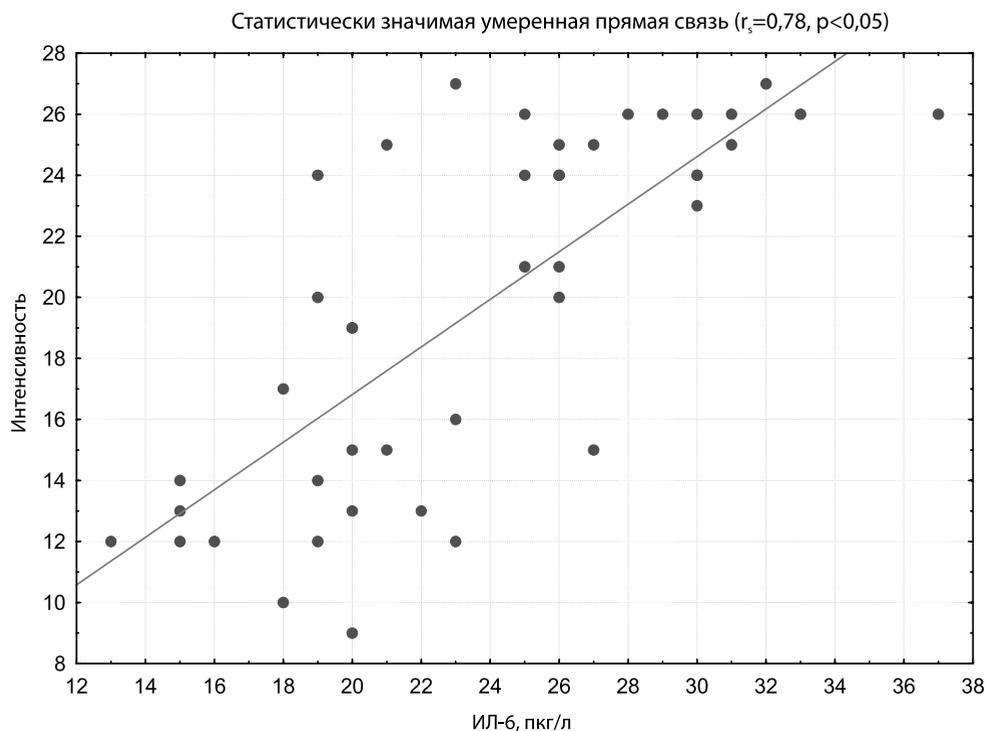


Рис. 5. Взаимосвязь уровня ИЛ-6 и интенсивности приступов у лиц с фармакорезистентной эпилепсией

Fig. 5. Relationship of IL-6 level and intensity of seizures in individuals with pharmacoresistant epilepsy

Между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и интенсивностью приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь ($r_s=0,78, p<0,05$), рис. 5.

Полученные результаты демонстрируют наличие достоверной взаимосвязи между повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови и интенсивностью приступов.

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови и эпилептических статусов. Эпилептический статус представляет собой затянувшийся по времени приступ, в случае генерализованного приступа этот временной интервал составляет 5 минут. Именно эпилептические статусы наносят основной урон ментальному здоровью пациентов и значительно повышают риск преждевременной смерти и инвалидизации. В исследуемой нами выборке пациентов с фармакорезистентной эпилепсией из 43 у 27 в клинической картине заболевания были эпилептические статусы.

Выполненный математический анализ полученных данных выявил статистически достоверные отличия (MW-test) по уровню ФНО- α и ИЛ-6 между пациентами с фармакорезистентной эпилепсией с эпилептическими статусами и без (табл. 4).

Полученные данные демонстрируют, что у лиц, имеющих в клинической картине заболевания эпилептические статусы, уровень воспалительных цитокинов достоверно выше, чем у пациентов с эпилепсией без эпилептических статусов.

Таблица 4

Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у пациентов с эпилептическим статусом и без него

Table 4

Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of patients in patients with and without epileptic status

Показатель	Есть ЭС Ме [LQ; UQ]	Нет ЭС Ме [LQ; UQ]	p
ФНО-α	15 [13,6; 15,9]	12 [11; 12,7]	0,0013*
ИЛ-6	26 [23; 30]	19 [16,5; 20,4]	0,001*

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови и индекса эпилептической активности. Индекс эпилептической активности демонстрирует, какой процент записи ЭЭГ занят эпилептической активностью. Данный показатель широко используется в эпилептологии для оценки степени тяжести эпилепсии, а также для последующей оценки динамики патологического процесса или для сравнения при назначении лечения. Средний уровень индекса эпилептической активности составил 80% [49; 90]. Для изучения взаимосвязи между содержанием воспалительных

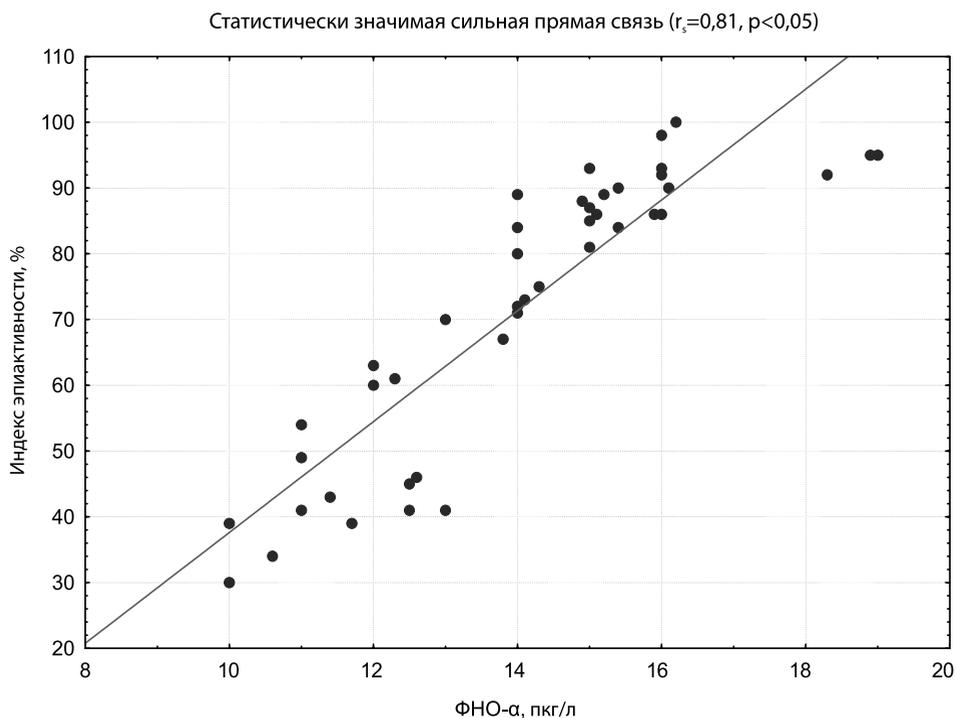


Рис. 6. Взаимосвязь уровня ФНО-α и индекса эпилептической активности у лиц с фармакорезистентной эпилепсией

Fig. 6. The relationship between the level of TNF-α and the index of epileptic activity in individuals with pharmaco-resistant epilepsy

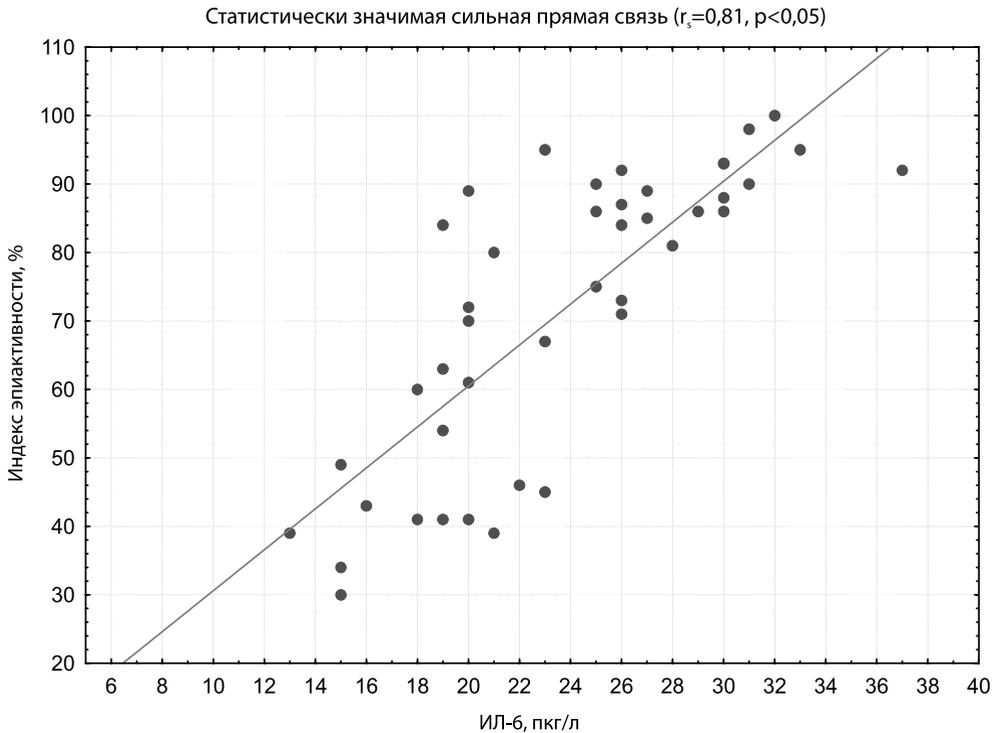


Рис. 7. Взаимосвязь уровня ИЛ-6 и индекса эпилептической активности у лиц с фармакорезистентной эпилепсией

Fig. 7. The relationship between the level of IL-6 and the index of epileptic activity in people with pharmacoresistant epilepsy

цитокинов в крови и индексом эпилептической активности у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией был проведен корреляционный анализ Спирмена. Между уровнем воспалительного цитокина ФНО- α и индексом эпилептической активности получена статистически значимая сильная прямая связь ($r_s=0,93$, $p<0,05$), рис. 6.

Между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и индексом эпилептической активности получена статистически значимая сильная прямая связь ($r_s=0,81$, $p<0,05$), рис. 7.

Полученные результаты демонстрируют наличие достоверной взаимосвязи между повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови и индексом эпилептической активности.

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови и изменений структуры головного мозга. У 29 из 43 пациентов в исследуемой группе фармакорезистентной эпилепсии были верифицированные на МРТ структурные изменения головного мозга. Выполненный математический анализ полученных данных не выявил статистически достоверных отличий (MW-test) по уровню ФНО- α и ИЛ-6 между пациентами со структурными изменениями головного мозга и без них (табл. 5).

Таблица 5

Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у пациентов со структурными изменениями головного мозга и без них

Table 5

Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of patients with and without structural changes in the brain

Показатель	Есть изменения ГМ Me [LQ; UQ]	Нет изменений ГМ Me [LQ; UQ]	p
ФНО-α	14,1 [12,3; 15,8]	14 [13,1; 15,5]	0,97
ИЛ-6	23 [20; 27]	23 [19; 29]	0,94

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.

Таблица 6

Результаты изучения цитокинового профиля и воспалительных маркеров в крови у мужчин и женщин с фармакорезистентной эпилепсией

Table 6

Results of the study of the cytokine profile and inflammatory markers in the blood of men and women with pharmacoresistant epilepsy

Показатель	Мужчины Me [LQ; UQ]	Женщины Me [LQ; UQ]	p
ФНО-α	14,9 [12,4; 16]	14 [12,3; 15,2]	0,86
ИЛ-6	25 [19,5; 30]	22 [19; 26]	0,31

Примечание: * достоверные отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.

Полученные результаты демонстрируют отсутствие достоверной взаимосвязи между повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови и структурными изменениями головного мозга.

Взаимосвязь уровней цитокинового профиля крови и пола пациента с фармакорезистентной эпилепсией. В исследуемой группе фармакорезистентной эпилепсии были 23 женщины и 20 мужчин. Выполненный математический анализ полученных данных не выявил статистически достоверных отличий (MW-test) по уровню ФНО-α и ИЛ-6 между мужчинами и женщинами (табл. 6).

Полученные результаты демонстрируют отсутствие достоверной взаимосвязи между повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови и полом пациента.

■ ВЫВОДЫ

1. При изучении цитокинового профиля крови получены следующие результаты. У лиц с эпилепсией в стадии клинко-электроэнцефалографической ремиссии уровень ФНО-α составил 1,95 пкг/л [1; 2], уровень ИЛ-6 составил 4,5 пкг/л [3; 7]. У лиц с ФРЭ уровень ФНО-α составил 14 пкг/л [12,3; 15,4], уровень ИЛ-6 составил 23 пкг/л [19; 28]. У лиц, не больных эпилепсией, уровень ФНО-α составил 1,7 пкг/л [1,1; 2], уровень ИЛ-6 составил 4 пкг/л [2,2; 5,5]. Статистический анализ выявил, что у группы с ФРЭ уровни ФНО-α и ИЛ-6 были достоверно больше, чем у группы с эпилепсией в стадии клинко-электроэнцефалографической ремиссии (MW-test, $p=0,001$; MW-test, $p=0,002$) и группы без эпилепсии (MW-test, $p=0,001$; MW-test, $p=0,001$).
2. При изучении маркеров воспалительного профиля крови получены следующие результаты. У лиц с эпилепсией в стадии клинко-электроэнцефалографической



ремиссии уровень лейкоцитов был 5×10^9 кл/л [4; 7], уровень СОЭ был 3 мм/ч [2; 5], уровень СРБ – 2 мг/л [1,3; 3,6]. У лиц с ФРЭ уровень лейкоцитов был 4×10^9 кл/л [3; 6], уровень СОЭ был 3 мм/ч [2; 5], уровень СРБ – 2,7 мг/л [2; 3,2]. У лиц, не больных эпилепсией, уровень лейкоцитов был 4×10^9 кл/л [2; 5], уровень СОЭ был 3,9 мм/ч [3; 4,9], уровень СРБ был 3 мг/л [2; 3,3]. Статистический анализ не выявил достоверных отличий по всем вышеуказанным параметрам между группами (MW-test, $p > 0,05$).

3. Установлено, что у лиц с ФРЭ между уровнем воспалительного цитокина ФНО-α и частотой приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь ($r_s = 0,76$, $p < 0,05$), между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и частотой приступов также ($r_s = 0,66$, $p < 0,05$).
4. Установлено, что у лиц с ФРЭ между уровнем воспалительного цитокина ФНО-α и интенсивностью приступов получена статистически значимая сильная прямая связь ($r_s = 0,9$, $p < 0,05$), а между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и интенсивностью приступов получена статистически значимая умеренная прямая связь ($r_s = 0,78$, $p < 0,05$).
5. Установлено, что у лиц с ФРЭ, имеющих в картине заболевания эпилептические статусы, уровень ФНО-α был 15 пкг/л [13,6; 15,9], уровень ИЛ-6 был 26 пкг/л [23; 30], а у лиц с ФРЭ без эпилептических статусов уровень ФНО-α был 12 пкг/л [11; 12,7], уровень ИЛ-6 был 19 пкг/л [16,5; 20,4]. Статистический анализ продемонстрировал, что у лиц, имеющих в клинической картине заболевания эпилептические статусы, уровень воспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-6 достоверно выше, чем у пациентов с эпилепсией без эпилептических статусов (MW-test, $p = 0,0013$; MW-test, $p = 0,001$).
6. Установлено, что у лиц с ФРЭ между уровнем воспалительного цитокина ФНО-α и индексом эпилептической активности получена статистически значимая сильная прямая связь ($r_s = 0,93$, $p < 0,05$), между уровнем воспалительного цитокина ИЛ-6 и индексом эпилептической активности также ($r_s = 0,81$, $p < 0,05$).
7. Установлено, что между группой пациентов с ФРЭ, имеющих структурные изменения головного мозга, и группой пациентов с ФРЭ без структурных изменений головного мозга не обнаружено статистически значимых отличий по уровням воспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-6 (MW-test, $p > 0,05$).
8. Установлено, что между группами мужчин и женщин с ФРЭ не обнаружено статистически значимых отличий по уровням воспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-6 (MW-test, $p > 0,05$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Annamaria Vezzani, Silvia Balosso and Teresa Ravizza. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(8):459–472.
2. Scheffer I.E. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*. 2016;1(1–2):37–44. doi: 10.1002/epi4.5. eCollection 2016 Sep.
3. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle N.C., Rogawski M.A. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends in Neurosciences*. 2013;36(3):174–184.
4. Li G. Cytokines and epilepsy. *Seizure*. 2011;20(3):249–256.
5. Teletaeva G. Cytokines and antitumor immunity. *Practical oncology*. 2007;8(4):211–218.
6. Melvin J., Hardison H. Immunomodulatory Treatments in Epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2014;21(3):232–237.
7. Riazi K., Galic M., Pittman Q. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: Cytokines and brain excitability. *Epilepsy Research*. 2010;89:34–42.
8. Sinha S., Patil S.A., Jayalekshmy V., Satishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Research*. 2008;82:171–176.
9. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(8):459–472.
10. Yu N., Liu H., Di Q. Modulation of Immunity and the Inflammatory Response: A New Target for Treating Drug-resistant Epilepsy. *Current Neuropharmacology*. 2013;11:114–127.



Усова Н.Н.¹✉, Стома И.О.¹, Лихачев С.А.², Осипкина О.В.¹, Зятьков А.А.¹, Шафорост А.С.¹, Ковалев А.А.¹

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Постинсультный болевой синдром: особенности кишечной микробиоты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Усова Н.Н.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Стома И.О.; концепция исследования, редактирование – Лихачев С.А.; проведение лабораторных исследований – Осипкина О.В., Зятьков А.А., Шафорост А.С.; статистическая обработка материалов – Ковалев А.А.

Подана: 30.11.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: nata_usova@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с постинсультным болевым синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 27 пациентов (60,5±8,9 года), которые были распределены на две группы: основная – с наличием постинсультного болевого синдрома (16 пациентов, 62,2±9,03 года) и сравнения – без постинсультного болевого синдрома (11 пациентов, 58,0±8,44 года). Для изучения особенностей кишечной микробиоты и оценки ее значения в развитии связанных с ней заболеваний выполнено высокопроизводительное секвенирование по протоколу 16S с использованием платформы Illumina MiSeq. Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения BaseSpace Sequence Hub (Illumina, США), приложение 16S Metagenomics и приложение DRAGEN Metagenomics.

Результаты. При изучении микробного представительства у пациентов с постинсультной болью и без нее наиболее распространенными таксонами на уровне типа явились Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, значимой разницы между группами на этом уровне установлено не было. Показана разница в доле таксонов Chlamydiae и Fusobacteria с преобладанием указанных микроорганизмов у пациентов с постинсультной болью. При анализе представительства Proteobacteria в выделенных группах установлено преобладание данного микроорганизма у пациентов в группе сравнения без болевого синдрома. Также были уточнены видовые категории указанных микроорганизмов в обследованных подгруппах. Различий по альфа-разнообразию микроорганизмов в группах пациентов с постинсультной болью и без нее получено не было. Установленные различия требуют дальнейшего уточнения и продолжения проведения исследований.

Заключение. Впервые в Республике Беларусь проведено пилотное исследование по изучению особенностей кишечного микробиома у пациентов с постинсультным болевым синдромом. Установлены особенности видового состава микробного



представительства кишечника, что может указывать на возможные новые механизмы патогенеза возникновения указанной разновидности боли.

Ключевые слова: микробиом, боль, инсульт, ось микробиом – кишечник – мозг, постинсультный болевой синдром

Natallia N. Usava¹✉, Igor O. Stoma¹, Sergey A. Likhachev², Ol'ga V. Osipkina¹, Aleksey A. Zyat'kov¹, Aleksandr S. Shaforost¹, Aleksey A. Kovalev¹

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Post-Stroke Pain Syndrome: Features of the Gut Microbiota

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, the collection of material, processing, writing the text – Natallia N. Usava; concept and design of the study, editing – Igor O. Stoma; research concept, editing – Sergey A. Likhachev; carrying out laboratory studies – Ol'ga V. Osipkina, Aleksey A. Zyat'kov, Aleksandr S. Shaforost; statistical processing of materials – Aleksey A. Kovalev.

Submitted: 30.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: nata_usova@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the composition of the gut microbiota in patients with post-stroke pain syndrome.

Materials and methods. 27 patients (60.5±8.9 years old) were examined, which were divided into two groups: the main group with the presence of post-stroke pain syndrome (16 patients, 62.2±9.03 years old) and the comparison group without post-stroke pain syndrome (11 patients, 58.0±8.44 years). To study the characteristics of the gut microbiota and assess its significance in the development of associated diseases, high-throughput sequencing was performed according to the 16S protocol using the Illumina MiSeq platform. Data analysis was performed using the BaseSpace Sequence Hub software (Illumina, USA), the 16S Metagenomics application, and the DRAGEN Metagenomics application.

Results. When studying the microbial representation in patients with and without post-stroke pain, the most common taxa at the type level were Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria; no significant difference between groups at this level was found. The difference in the proportion of taxa Chlamydiae and Fusobacteria was shown, with the predominance of these microorganisms in patients with post-stroke pain. When analyzing the representation of Proteobacteria in the selected groups, the predominance of this microorganism in patients in the comparison group without pain syndrome was established. The species categories of these microorganisms in the examined subgroups were also specified. There were no differences in the alpha diversity of microorganisms in the groups of patients with and without post-stroke pain. The established differences require further clarification and continuation of research.

Conclusion. For the first time in the Republic Belarus, a pilot study was conducted to study the characteristics of the gut microbiota in patients with post-stroke pain syndrome. The features of the species composition of the intestinal microbial representation have been established, which may indicate possible new mechanisms of the pathogenesis of the occurrence of this type of pain.

Keywords: microbiome, pain, stroke, microbiome-gut-brain axis, poststroke pain syndrome

■ ВВЕДЕНИЕ

Последние два десятилетия развития медицины ознаменовались рядом прорывных исследований в области микробного состава организма человека. Число совокупных генов микробиома превосходит человеческий геном и составляет около 3 млрд генов [1]. Микробиота выполняет ряд важнейших для организма хозяина функций, например, синтез незаменимых аминокислот и витаминов, детоксикация ксенобиотиков, переваривание полисахаридов и другие [2, 3]. Согласно оценкам американских исследователей, соотношение микробных и человеческих клеток в теле составляет 1:1, причем микроорганизмы обладают значительной вариативностью (до 53%) [4]. Микробиота человека отличается разнообразием видов, однако большинство микроорганизмов принадлежат к четырем систематическим типам: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria и Proteobacteria. Наиболее плотное бактериальное сообщество организма представлено в толстом кишечнике и в основном состоит из типов Firmicutes и Bacteroidetes (более 90%) [3].

Многие десятилетия дополняются данные о существовании тесной связи между кишечником и мозгом в виде взаимовлияний иммунной системы кишечника, энтеральной нервной системы, эндокринными клетками кишечника, которые в настоящее время дополнены еще одним компонентом в виде кишечной микробиоты. Это позволило сформировать понятие об оси «микробиота – кишечник – мозг» [5]. Влияние микробиоты на развитие патологии нервной системы показано при следующих заболеваниях: болезни Паркинсона и Альцгеймера, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, цереброваскулярные заболевания, артерио-венозные мальформации, стресс, депрессия, мигрень, боли различной локализации, аутизм [6].

Рядом исследований была показана связь между микробиотой кишечника и наличием висцеральной боли. Так, синдром раздраженного кишечника, который относят к разновидностям дисфункциональной боли, обусловленной центральной сенситизацией, ассоциирован с дисгомеостазом кишечной микробиоты [7–9]. Влияние микробиома на возникновение периферической невропатической боли было показано у пациентов с химиоиндуцированной периферической невропатией, возникшей на фоне лечения онкологических заболеваний [10]. Важен тот факт, что химиоиндуцированная невропатическая боль, вызванная паклитакселином, была уменьшена использованием пробиотиков, которые выступили в качестве адъювантного противоболевого средства [11]. Исследованиями последних лет установлено влияние по оси «микробиота – кишечник – мозг» при развитии мигрени [12].



Особая роль в возникновении хронического болевого синдрома принадлежит центральной сенситизации, которая развивается при вовлечении в патологический процесс восходящих и нисходящих соматосенсорных путей, а также дисбалансе соотношений функционирования болевой и противоболевой систем головного мозга. Состав микробиоты влияет на возникновение центральной сенситизации у пациентов с фибромиалгией, которые характеризуются специфическим микробным набором, характерным только для указанных лиц [13].

Учитывая механизмы влияния микробиоты на развитие центральной сенситизации, представляет интерес его изучение у пациентов с постинсультным болевым синдромом. Установлено, что у пациентов, перенесших инфаркт мозга или транзиторную ишемическую атаку, увеличено количество условно-патогенных микроорганизмов кишечного происхождения, таких как *Enterobacter*, *Megasphaera*, *Oscillibacter* и *Desulfovibrio*, а полезные роды, включая *Bacteroides*, *Prevotella* и *Faecalibacterium*, были менее распространены. При этом системное воздействие *Porphyromonas gingivalis* было связано с повышенным риском развития инфаркта мозга [14].

Учитывая перечисленные механизмы, возможно влияние кишечной микробиоты на возникновение болевого синдрома у пациентов после мозгового инсульта, что является актуальным и представляет научный интерес.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с постинсультным болевым синдромом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось на базе УЗ «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов ВОВ» и научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Для выполнения работы были установлены следующие критерии включения пациентов в исследование и исключения из него.

Критерии включения: установленные диагнозы «инфаркт мозга» (I63) и «внутричерепное кровоизлияние» (I61) вне зависимости от периода; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: дегенеративные и воспалительные заболевания нервной системы, травмы центральной нервной системы в анамнезе, наличие у пациента выраженных когнитивных (балл по шкале MMSE ниже 10) и речевых нарушений, которые препятствуют заполнению тестов.

Критериями диагностики постинсультного болевого синдрома являлись [15]:

- обязательные: боль в области тела, соответствующей поражению ЦНС; развитие боли после подтвержденного перенесенного инсульта, подтверждение поражения ЦНС данными нейровизуализации, негативными или позитивными сенсорными феноменами в области тела, соответствующей поражению ЦНС, исключение ноцицептивной или периферической невропатической природы боли;
- дополнительные: отсутствие первичной связи с моторными нарушениями, воспалением или локальным поражением тканей, описательные характеристики: жгучая, холодящая, подобная удару электрического тока, ноющая, давящая, колющая и другие, аллодиния или дизестезия на прикосновение или холоде.

Было обследовано 27 пациентов, средний возраст $60,5 \pm 8,9$ года, из них 18 мужчин (66,7%) и 9 женщин (33,3%). Инфаркт головного мозга (ИГМ) был установлен в 22 случаях (81,5%), 5 пациентов (18,5%) перенесли внутримозговое кровоизлияние (ВМК).

Обследованные пациенты были распределены на две группы: основная – с наличием постинсультного болевого синдрома и сравнения – без постинсультного болевого синдрома. В основную группу вошли 16 пациентов (средний возраст – $62,2 \pm 9,03$ года), из них 10 мужчин (62,5%) и 6 женщин (37,5%). Группу сравнения без постинсультной боли составили 11 пациентов (средний возраст – $58,0 \pm 8,44$ года), из них 8 мужчин (72,7%) и 3 женщины (27,3%).

Среди пациентов с постинсультным болевым синдромом наблюдались следующие фенотипы боли: скелетно-мышечная и боль в плече – по 3 случая (18,7%), центральная боль – 8 пациентов (50%) и головная боль – 2 пациента (12,5%).

Повреждение правого каротидного бассейна (ПКБ) наблюдалось у 11 (40,7%) пациентов, левого (ЛКБ) – в 10 (37,03%) случаях, а в вертебробазилярном (ВББ) – 6 (22,2%) случаев.

В табл. 1 приведены сопутствующие заболевания, которые являлись факторами риска острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), а также отягощали течение основного заболевания.

Таким образом, артериальная гипертензия, встречающаяся у 21 (77,7%) пациента, а также ишемическая болезнь сердца (18 (66,6%)) и атеросклеротический кардиосклероз (8 (29,6%)) являются самыми распространенными сопутствующими заболеваниями при ОНМК.

Для изучения особенностей кишечной микробиоты и оценки ее значения в развитии связанных с ней заболеваний выбран метод высокопроизводительного секвенирования по протоколу 16S с использованием платформы Illumina MiSeq. Сбор кала осуществляли одноразовыми стерильными лопатками в специальные сухие стерильные флаконы. Биологический материал транспортировали в лабораторию в специальных термоконтейнерах с хладоэлементами. Время транспортировки в лабораторию было минимальным, последующее хранение осуществляли в низкотемпературных морозильниках при температуре -80 °C. Проведение высокопроизводительного секвенирования включало несколько этапов пробоподготовки: экстракция и очистка нуклеиновых кислот, спектрофотометрия (флюорометрия),

Таблица 1
Факторы риска ОНМК и сопутствующие заболевания
Table 1
Risk factors for stroke and comorbidities

Сопутствующая патология	Число пациентов (n=27)	
	абс.	%
Ишемическая болезнь сердца	18	66,6
Артериальная гипертензия	21	77,7
Сахарный диабет 2-го типа	4	14,8
Дисциркуляторная энцефалопатия	2	7,4
Атеросклеротический кардиосклероз	8	29,6
Пиелонефрит, мочекаменная болезнь	2	7,4



проведение таргетной ПЦР, очистка продуктов таргетной ПЦР, измерение концентрации ампликонов, выравнивание концентраций ампликонов, проведение индексной ПЦР (получение библиотек), очистка продуктов индексной ПЦР, проверка качества полученных библиотек, измерение и выравнивание концентраций библиотек, получение общей библиотеки 4 нМ, денатурация библиотек, запуск протокола секвенирования. Высокопроизводительное секвенирование проводилось с использованием генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16S рПНК. Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения BaseSpace Sequence Hub (Illumina, США), приложение 16S Metagenomics и приложение DRAGEN Metagenomics (с использованием алгоритма Kraken2 (<https://ccb.jhu.edu/software/kraken2>). Удаление последовательностей праймеров производилось на основании использования сервиса Preprocess 16S (<https://github.com/masikol/preprocess16S>), низкокачественных прочтений – Trimmomatic [16]. Расчет статистических показателей осуществлялся с помощью среды программирования для статистической обработки данных R: version 4.1.1, пакеты Phyloseq 1.36.0 [17], Ggstatsplot_0.9.1 [18], Tidyverse_1.3.1 [19]. Сравнение несвязанных групп осуществлялось при помощи критерия Краскела – Уоллиса с последующим апостериорным попарным сравнением в качестве метода контроля ожидаемой доли ложных отклонений.

При анализе микробиомов для всех групп пациентов определялось общее количество родов микроорганизмов, оценивались медианные значения относительного количества определенного таксона в соответствующей группе на уровне рода как наиболее информативного показателя, используемого при оценке микробиомов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе микробного состава полученных образцов отобран для дальнейшего секвенирования материал 15 пациентов основной группы и 9 пациентов группы сравнения. Соотношение состава микробиома для каждого образца группы представлено на рис. 1.

Наиболее распространенными таксонами на уровне типа явились Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria. Представленность указанных таксонов в выделенных группах приведена в табл. 2.

Значимой разницы по наиболее распространенным таксонам в группах с постинсультной болью и без нее не выявлено.

При этом была установлена значимая разница между представительством в разных группах таксонов Chlamydiae и Fusobacteria. Так, в основной группе доля Chlamydiae составила $1,17 \times 10^{-5}$ (0,00; $1,8 \times 10^{-5}$) и в группе сравнения – 0 (0,00; 0,00), $p=0,022$. Таксон Fusobacteria в основной группе равнялся $5,2 \times 10^{-5}$ ($3,22 \times 10^{-5}$; $1,27 \times 10^{-4}$), а в группе сравнения составил $1,05 \times 10^{-5}$ (0,00; $2,35 \times 10^{-5}$), $p=0,046$, что показано на рис. 2.

Таким образом, у пациентов с постинсультным болевым синдромом наблюдалось присутствие в кишечном микробиоме таксонов Chlamydiae и Fusobacteria, что, возможно, вносило вклад в формирование болевого синдрома.

При анализе различий таксонов с небольшой долей представительства в кишечном микробиоме у пациентов выделенных групп установлено значимое различие в количестве таксона Proteobacteria согласно DESeq2-анализу ($p=0,00008$) (рис. 3).

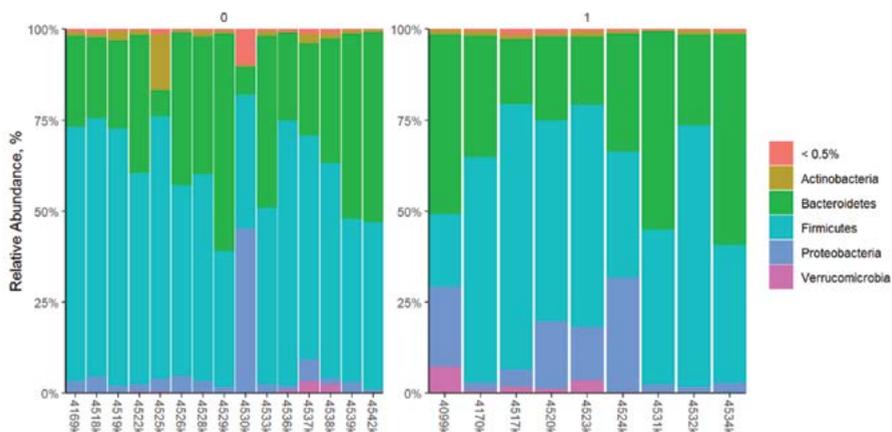


Рис. 1. Соотношение состава микробиома на уровне типа пациентов выделенных групп (0 – основная группа; 1 – группа сравнения)
Fig. 1. The ratio of the composition of the microbiome at the Phylum level of patients of selected groups (0 – main group; 1 – comparison group)

Таблица 2
Доля наиболее распространенных таксонов на уровне типа в выделенных группах
Table 2
The proportion of the most common taxa at the phylum level in the distinguished groups

Таксоны	Основная группа, Med (LQ; UQ)	Группа сравнения, Med (LQ; UQ)	p при сравнении групп тестом Wilcoxon
Actinobacteria	0,01 (5,88e-03; 0,01)	9,64e-03 (6,81e-03; 0,01)	0,5195
Bacteroidetes	0,34 (0,24; 0,45)	0,33 (0,23; 0,5)	0,9534
Firmicutes	0,58 (0,48; 0,71)	0,55 (0,38; 0,62)	0,1383
Proteobacteria	0,03 (0,02; 0,04)	0,05 (0,04; 0,19)	0,7259

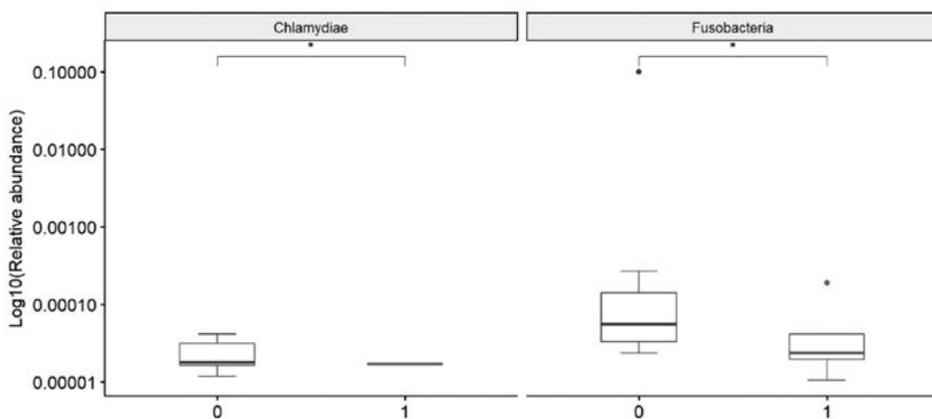


Рис. 2. Представительство таксонов Chlamydiae и Fusobacteria в выделенных группах (0 – основная группа; 1 – группа сравнения)
Fig. 2. Representation of Chlamydiae and Fusobacteria taxa in selected groups (0 – main group; 1 – comparison group)

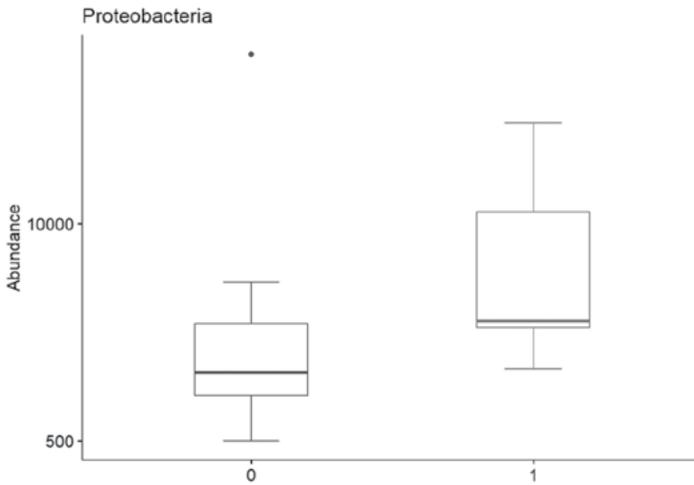


Рис. 3. Представительство таксонов Proteobacteria в выделенных группах (0 – основная группа; 1 – группа сравнения)
Fig. 3. Representation of Proteobacteria taxa in selected groups (0 – main group; 1 – comparison group)

У лиц с постинсультным болевым синдромом доля Proteobacteria значимо меньше, чем в группе сравнения.

Был проведен анализ состава микробиома на уровне классов в выделенных группах (рис. 4).

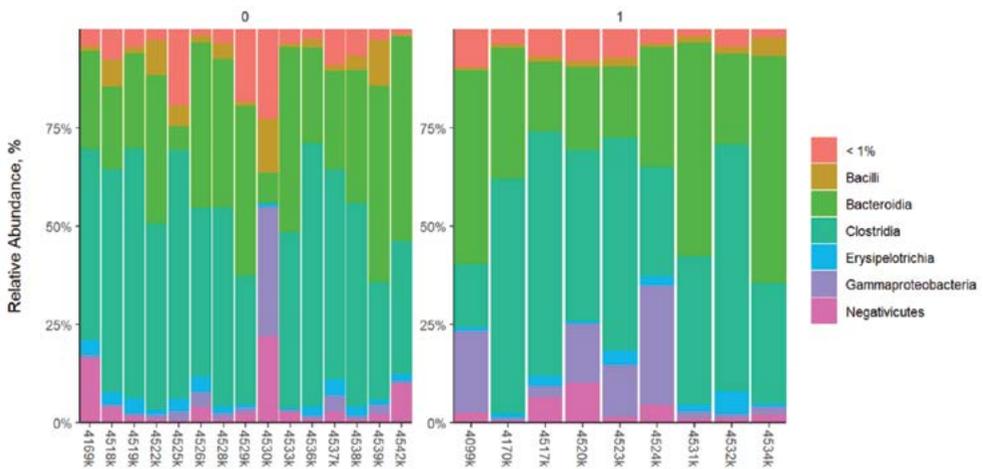


Рис. 4. Соотношение состава микробиома на уровне классов выделенных групп (0 – основная группа; 1 – группа сравнения)
Fig. 4. The ratio of the composition of the microbiome at the level of classes of selected groups (0 – main group; 1 – comparison group)

Таблица 3

Доля наиболее распространенных таксонов на уровне классов в выделенных группах

Table 3

The proportion of the most common taxa at the class level in the selected groups

Таксоны	Основная группа, Med (LQ; UQ)	Группа сравнения, Med (LQ; UQ)	p при сравнении групп тестом Wilcoxon
Clostridia	0,49 (0,39; 0,55)	0,44 (0,31; 0,60)	0,6824
Bacteroidia	0,34 (0,24; 0,43)	0,31 (0,21; 0,50)	1
Gammaproteobacteria	0,01 (4,37e-03; 0,02)	0,02 (0,01; 0,15)	0,06368
Negativicutes	0,03 (9,89e-03; 0,04)	0,02 (0,01; 0,04)	0,907
Bacilli	0,02 (9,96e-03; 0,06)	0,01 (6,19e-03; 0,02)	0,1085

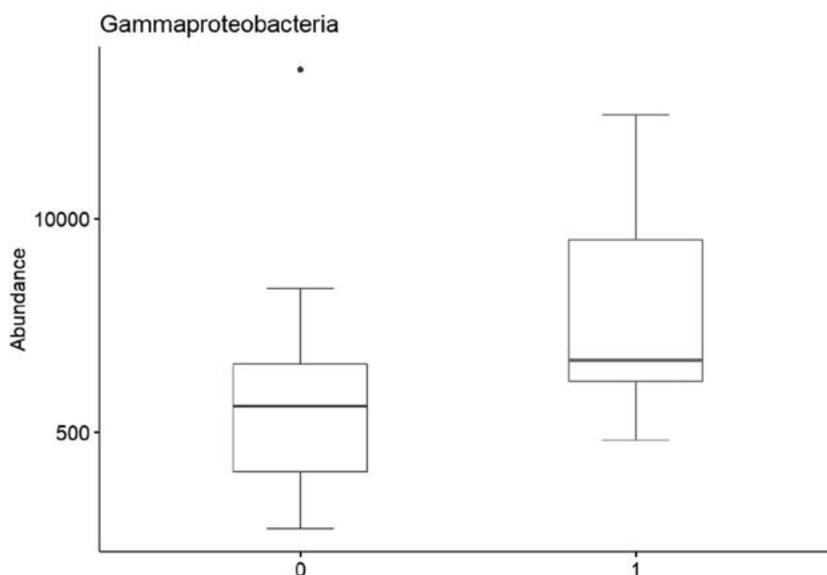


Рис. 5. Соотношение Gammaproteobacteria в выделенных группах (0 – основная группа; 1 – группа сравнения)

Fig. 5. The ratio of Gammaproteobacteria in selected groups (0 – main group; 1 – comparison group)

Таким образом, на уровне классов значимых различий в представленности микроорганизмов получено не было, однако обращает на себя внимание тенденция к отличию в доле Gammaproteobacteria с увеличением их числа в группе сравнения, которая подтверждается результатами сравнения классов с помощью DESeq2-анализа ($p=0,000107$) и Wilcoxon test ($p=0,045$) (рис. 5).

На уровне порядков также были выделены таксоны, значительно отличающиеся в группах с постинсультной болью и без нее (табл. 4).

Также была установлена разница в представленности Gammaproteobacteria класса Aeromonadales со значимым увеличением их числа у пациентов без постинсультного болевого синдрома ($p<0,0001$), что видно на рис. 6.



Таблица 4
Доля таксонов на уровне порядка в выделенных группах (при сравнении групп тестом Wilcoxon)
Table 4
The proportion of taxa at the level of order in the selected groups (when comparing groups using the Wilcoxon test)

Тип	Класс	Порядок	Основная группа, Med (LQ; UQ)	Группа сравнения, Med (LQ; UQ)	p
Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Magnetococcales	-1,62 (-2,08; -1,08)	-2,18 (-2,39; -2,02)	0,01334
Spirochaetes	Spirochaetia	Spirochaetales	-0,61 (-1,31; -0,47)	-2,02 (-2,18; -1,23)	0,01334
Actinobacteria	Actinomycetia	Geodermatophilales	-2,13 (-2,28; -1,31)	-0,46 (-1,05; -0,32)	0,02952
Fusobacteria	Fusobacteriia	Fusobacteriales	0,44 (-0,29; 1,27)	-0,68 (-2,15; -0,29)	0,02952

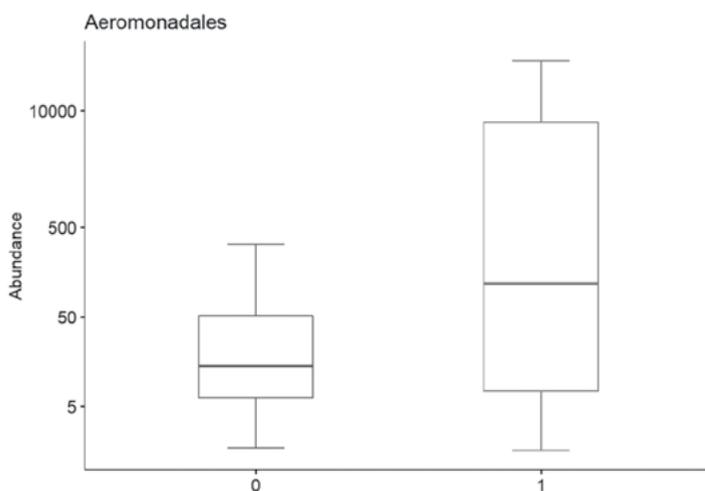


Рис. 6. Соотношение Gammaproteobacteria класса Aeromonadales в выделенных группах (0 – основная группа; 1 – группа сравнения)
Fig. 6. The ratio of Gammaproteobacteria class Aeromonadales in selected groups (0 – main group; 1 – comparison group)

Анализ результатов на уровне семейств показал значимые отличия в составе микроорганизмов у лиц с постинсультной болью и без нее в следующих таксонах (табл. 5).

Анализ DESeq2 на уровне видов показал наибольшую разницу в следующих таксономических единицах: Veillonella, Ligilactobacillus, Cupriavidus, Succinivibrio ($p < 0,0001$), что представлено на рис. 7.

При анализе альфа-разнообразия микробного представительства между обследованными группами значимой разницы получено не было (рис. 8).

Установленные различия требуют дальнейшего уточнения и продолжения проведения исследований.

Таблица 5

Доля таксонов на уровне семейств в выделенных группах (при сравнении групп тестом Wilcoxon)

Table 5

The proportion of taxa at the family level in the selected groups (when comparing groups using the Wilcoxon test)

Тип – класс – порядок – семейство	Основная группа, Med (LQ; UQ)	Группа сравнения, Med (LQ; UQ)	p
Proteobacteria – Alphaproteobacteria – Magnetococcales – Magnetococcaceae	-1,26 (-1,58; -0,54)	-1,67 (-1,80; -1,57)	0,006666
Proteobacteria – Alphaproteobacteria – Hyphomicrobiales – Rhizobiaceae	0,05 (-1,30; 0,69)	-1,57 (-1,67; -1,37)	0,01127
Proteobacteria – Betaproteobacteria – Burkholderiales – Burkholderiaceae	1,12 (0,61; 1,99)	2,92 (2,16; 3,44)	0,01334
Spirochaetes – Spirochaetia – Spirochaetales – Spirochaetaceae	-0,09 (-0,90; 0,03)	-1,55 (-1,65; -0,68)	0,01851
Fusobacteria – Fusobacteriia – Fusobacteriales – Leptotrichiaceae	0,43 (-0,25; 1,38)	-1,37 (-1,65; 0,14)	0,02952
Firmicutes – Clostridia – Thermoanaerobacterales – Thermoanaerobacterales Family III. Incertae Sedis	1,15 (0,55; 1,44)	1,69 (1,11; 2,35)	0,03428
Chlamydiae – Chlamydiia – Chlamydiales – Chlamydiaceae	-0,61 (-1,50; -0,14)	-1,67 (-1,80; -1,57)	0,03428
Proteobacteria – Betaproteobacteria – Burkholderiales – Alcaligenaceae	1,27 (0,94; 1,56)	2,24 (1,90; 2,36)	0,03967
Actinobacteria – Actinomycetia – Geodermatophilales – Geodermatophilaceae	-1,68 (-1,74; -0,90)	0,04 (-0,68; 0,14)	0,03967
Bacteroidetes – Flavobacteriia – Flavobacteriales – Weeksellaceae	-0,06 (-1,54; 2,55)	3,23 (0,65; 5,37)	0,03967

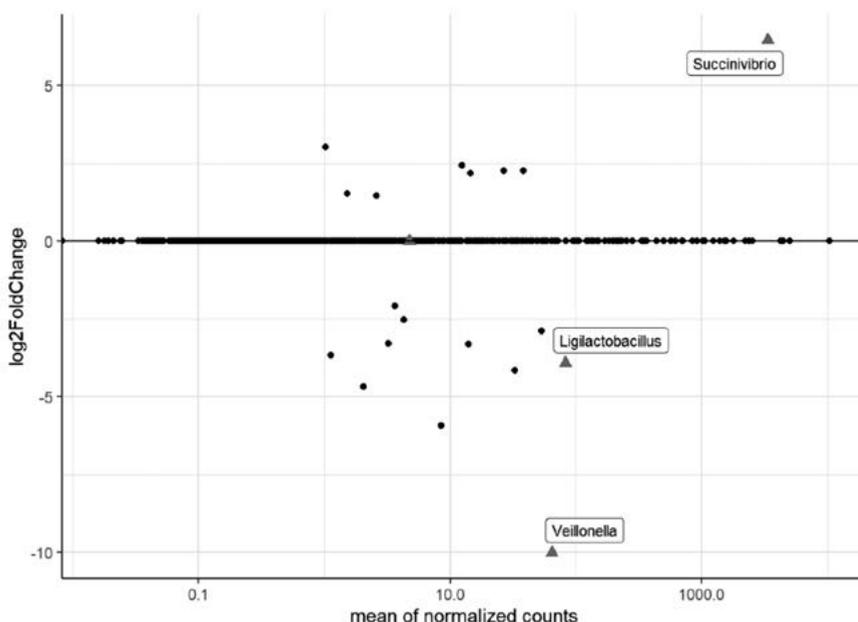


Рис. 7. Виды, которые показали наибольшее различие в группах пациентов с постинсультной болью и без нее

Fig. 7. Types that showed the greatest difference in groups of patients with and without post-stroke pain

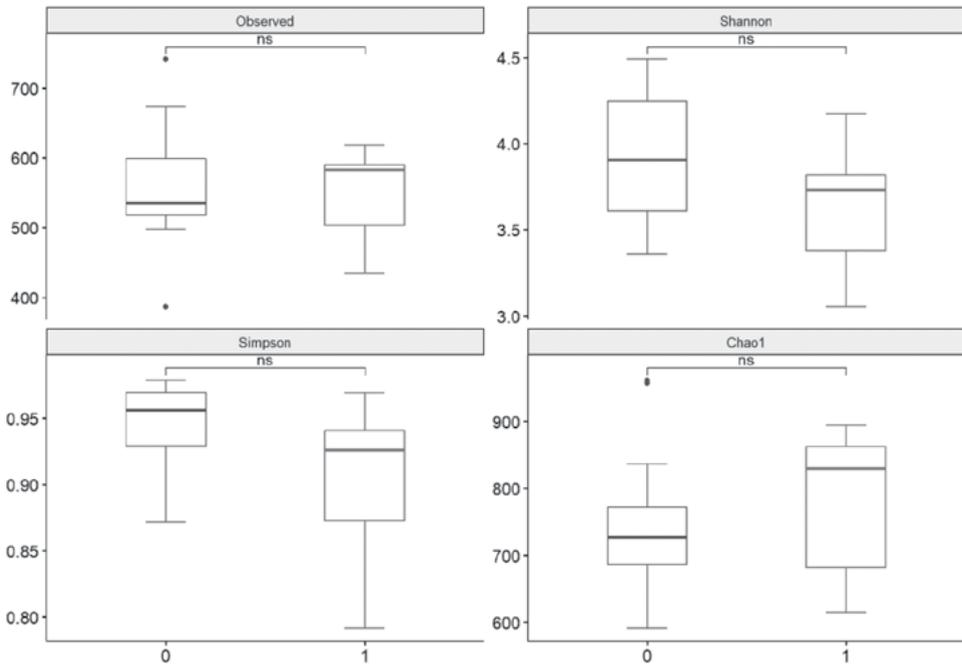


Рис. 8. Оценка альфа-разнообразия в обследованных группах (0 – основная группа; 1 – группа сравнения)
Fig. 8. Assessment of alpha diversity in the examined groups (0 – main group; 1 – comparison group)

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в Республике Беларусь проведено пилотное исследование по изучению особенностей кишечного микробиома у пациентов с постинсультным болевым синдромом. Установлены особенности видового состава микробного представительства кишечника, что может указывать на возможные новые механизмы патогенеза возникновения указанной разновидности боли.

При изучении микробного представительства у пациентов с постинсультной болью и без нее наиболее распространенными таксонами на уровне типа явились Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, значимой разницы между группами на этом уровне установлено не было.

Показана разница в доле таксонов Chlamydiae и Fusobacteria с преобладанием указанных микроорганизмов у пациентов с постинсультной болью.

При анализе представительства Proteobacteria в выделенных группах установлено преобладание данного микроорганизма у пациентов в группе сравнения без болевого синдрома. Также были уточнены видовые категории указанных микроорганизмов в обследованных подгруппах.

Различий по альфа-разнообразию микроорганизмов в группах пациентов с постинсультной болью и без нее получено не было. Установленные различия требуют дальнейшего уточнения и продолжения проведения исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Qin J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010;464(7285):59–65.
2. Stoma I.O. (2020) *Microbiome in medicine*. Moskou: GEOTAR-Media, 319 p. (in Russian).
3. Stoma I.O., Yushchuk N.D. Human microbiome at the junction of Infectology and other branches of medicine: the current state of the problem and reassessment of views on the pathogenesis of diseases. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2019;8(3):78–84. (in Russian)
4. Abbott A. (2016) Scientists bust myth that our bodies have more bacteria than human cells. *Nature News*. doi: 10.1038/nature.2016.19136.
5. Montiel-Castro A., Gonzales-Servantes R., Bravo-Ruiseco G., Pacheco-Lopez G. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates health and sociality. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 2013;7:70.
6. Zhu S.; Jiang Y., Xu K. et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation*, 2020;17:25–35.
7. O'Mahony S.M., Dinan T.G., Cryan J.F. The gut microbiota as a key regulator of visceral pain. *Pain*, 2017;158:19–28.
8. Luczynski P., Tramullas M., Viola M. et al. Microbiota regulates visceral pain in the mouse. *Elife*, 2017;6:e25887.
9. Hollister E.B., Oezguen N., Chumpitazi B.P. et al. Leveraging Human Microbiome Features to Diagnose and Stratify Children with Irritable Bowel Syndrome. *J Mol Diagn*, 2019;21:449–461.
10. Shen S., Lim G., You Z. et al. Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain. *Nat Neurosci*, 2017;20:1213–1216
11. Castelli V., Palumbo P., d'Angelo M. et al. Probiotic DSF counteracts chemotherapy induced neuropathic pain. *Oncotarget*, 2018;9:27998–28008.
12. Arzani M., Jahromi S.R., Ghorbani Z. et al. (2020) Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *Journal of Headache and Pain*, 2020;21:15.
13. Erdrich S., Hawrelak J.A., Myers S.P. et al. Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020;21(1):181.
14. Yin J., Liao S.X., He Y. et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc*, 2015;4(11):381–398.
15. Xap H. Klit, Finnerup N.B., Jensen T.S. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*, 2009;8(9):857–868.
16. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina Sequence Data. *Bioinformatics*, 2014;30(15):2114–2120.
17. McMurdie and Holmes (2013) phyloseq: An R Package for Reproducible Interactive Analysis and Graphics of Microbiome Census Data. *PLoS ONE*, 8(4):e61217.
18. Patil I. Visualizations with statistical details: The 'ggstatsplot' approach. *Journal of Open Source Software*, 2021;6(61):3167. doi: 10.21105/joss.0316
19. Wickham H., Averick M., Bryan J. et al. Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software*, 2019;4(43):1686.



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.032>
УДК 616.831.322-004:616.36-004:616-008-085



Плешко И.В.✉, Лихачев С.А.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Проблемные аспекты терапии болезни Вильсона – Коновалова

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Плешко И.В. – обзор литературы, концепция и дизайн исследования, написание статьи; Лихачев С.А. – редактирование.

Подана: 28.11.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: inessavpcom@gmail.com

Резюме

Введение. Болезнь Вильсона – Коновалова (БВК) – наследственное нейрометаболическое заболевание, при котором происходит накопление меди в различных органах и системах. Пациентам назначается пожизненная терапия с целью удаления избыточно накопившейся меди и нормализации ее обмена.

Цель. Оценить побочные эффекты медьэлиминирующей терапии пациентов с БВК, которые проходили лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Материалы и методы. Проведены оценка побочных эффектов медьэлиминирующей терапии у 83 (100%) пациентов с неврологическими проявлениями БВК, динамический контроль клинико-лабораторных показателей.

Результаты. Побочные эффекты терапии выявлены у 30 (36%) пациентов, из которых у 21 (25%) – прогрессирование неврологических симптомов на фоне приема пенициллина, у 12 (14%) – другие побочные эффекты на фоне приема пенициллина или сульфата цинка.

Заключение. Несмотря на современные эффективные методы диагностики и терапии, БВК сложно диагностировать и сложно лечить. Побочные эффекты медьэлиминирующей терапии имеют широкий клинический диапазон и могут представлять собой угрожающие для жизни состояния. Это требует строгого динамического контроля клинико-лабораторных показателей, а также комплаентности пациентов.

Ключевые слова: болезнь Вильсона – Коновалова, терапия, пенициллин, соли цинка, побочные эффекты

Inesa V. Pliashko✉, Sergei A. Likhachev

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Problematic Aspects of the Treatment of Wilson – Konovalov's Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Inesa V. Pliashko – collecting material, processing and text writing; Sergei A. Likhachev – study concept and design, editing.

Submitted: 28.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: inessavpcom@gmail.com

Abstract

Introduction. Wilson – Konovalov's disease (WKD) is an inherited neurometabolic disorder that results in excessive copper deposition in various organs and systems. Patients should be treated for lifelong to remove excess copper and normalize its metabolism.

Purpose. Evaluate the side effects of copper-eliminating therapy in patients with WKD.

Materials and methods. The side effects of copper-eliminating therapy in 83 (100%) patients with WKD were assessed, dynamic monitoring of clinical and laboratory parameters was carried out.

Results. Side effects of copper-eliminating therapy were detected in 30 (36%) patients, of which 21 (25%) patients had progression of neurological symptoms while taking penicillamine; 12 (14%) patients had other side effects while taking penicillamine or zinc sulfate.

Conclusions. Despite modern effective methods of diagnosis and therapy, Wilson – Konovalov's disease is difficult to diagnose and difficult to treat. The side effects of copper-eliminating therapy have a wide clinical range and can be life threatening. This requires strict dynamic monitoring of clinical and laboratory parameters, as well as compliance of patients.

Keywords: Wilson – Konovalov's disease, treatment, penicillamine, zinc salts, side effects

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона – Коновалова (БВК) – редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором происходит нарушение обмена меди и накопление ее в различных органах и системах, обусловленное врожденными мутациями гена ATP7B.

БВК впервые была описана S. Wilson в 1912 году как фатальный синдром семейной лентиформной дегенерации и цирроза печени вследствие неизвестной причины. Примерно через 50 лет, после того как J. Cumings продемонстрировал отложение меди в печени и головном мозге у пациентов с БВК, были предложены комплексообразующие (хелатообразующие) лекарственные средства (ЛС) для лечения БВК. Первым эффективным ЛС, использованным при БВК, был димеркапрол. Димеркапрол вводился внутримышечно, увеличивал выведение меди с мочой и давал хорошие



клинические результаты. Однако его нельзя было использовать длительно вследствие побочных эффектов, развития быстрого привыкания и уменьшения клинической эффективности [1].

В 1955 году J. Walshe предложил пеницилламин, применение которого кардинально изменило ситуацию и сделало возможным клиническое выздоровление пациентов. В результате БВК стала первым наследственным нейрометаболическим заболеванием, при котором было внедрено эффективное лечение [1].

Однако БВК сложно диагностировать и сложно лечить. Сложности диагностики обусловлены мультисистемностью поражения и клинической гетерогенностью. Подбор и титрование лечебной дозы ЛС, наблюдение пациента с БВК также являются сложными, и несмотря на имеющиеся эффективные методы лечения встречаются смертельные исходы.

При БВК накопление меди в организме начинается с рождения. Однако известно, что возраст начала заболевания широко варьирует от 5 до 50 лет, иногда больше. Время начала заболевания и клинических проявлений очень отличается у разных пациентов. Это указывает на существование модифицирующих генов, которые детерминируют индивидуальный уровень толерантности к меди или возможности ее хранения, и подтверждается отсутствием генотипически-фенотипических корреляций, клинической вариабельностью и переменной пенетрантностью [2–4].

Постепенное накопление меди на клеточном уровне, так же как и дизрегуляция нуклеарных рецепторов, митохондриальная дисфункция на молекулярном уровне, ведут к оксидантному стрессу и накоплению свободных радикалов, что приводит к гибели нервной и печеночной тканей, а также других органов [3–5].

Накопление меди в головном мозге ведет к появлению неврологических и психических симптомов. Отложение меди в роговице глаза и образование колец Кайзера – Флейшера не сопровождается снижением зрения. В конечном итоге накопление меди без своевременного и адекватного лечения приводит к летальному исходу.

Лечение БВК осуществляется пожизненно с целью выведения накопившегося избытка меди и предотвращения ее накопления. Прежде всего назначается диета с ограничением продуктов, богатых медью.

Существует две группы ЛС для лечения БВК. Первая группа – это комплексообразующие ЛС, усиливающие экскрецию меди с мочой, к которым относится пеницилламин. Вторая группа – соли цинка, которые нарушают всасывание меди в желудочно-кишечном тракте [1, 3, 6].

Пациенты с диагностированной БВК должны получать первоначальную интенсивную терапию с целью выведения накопившегося избытка меди, нормализации ее баланса, восстановления неврологического дефицита, стабилизации состояния печени. Наиболее часто на данном этапе назначаются комплексообразующие ЛС. Обычно данный этап терапии длится 1–2 года, у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом до 3 лет. В последующем клинически выздоровевшим пациентам назначается поддерживающее лечение с целью предотвращения нарушения баланса меди. Назначаются хелаторы меди (пеницилламин) или соли цинка. Данная терапия проводится пожизненно [1, 3, 6].

Родственники первой степени родства (братья и сестры пациента с БВК) должны пройти обследование для диагностики БВК. При выявлении асимптомных пациентов с БВК назначается поддерживающее лечение с целью предотвращения нарушения баланса меди (пеницилламин или соли цинка) пожизненно.

Результат лечения пациентов лучше виден клинически. Неврологические проявления, двигательные симптомы, когнитивные и поведенческие нарушения уменьшаются у большинства пациентов. При наличии выраженных изменений требуется более длительный период интенсивного этапа лечения. Клиническое выздоровление сопровождается исчезновением колец Кайзера – Флейшера, а также уменьшением изменений на МРТ [1, 6, 7].

Известно, что на фоне терапии пеницилламином могут появляться ранние и поздние побочные эффекты. Ранние побочные эффекты, как правило, возникают в течение первых нескольких недель терапии. К ним относятся повышение температуры, кожная сыпь, лимфоаденопатия, цитопения, и наблюдаются они в 10–20% случаев. Также возможно появление тошноты, рвоты, болей в эпигастральной области, аллергических реакций [1, 3, 6–8].

Поздние побочные эффекты возникают при длительном приеме пеницилламина и наблюдаются нечасто. Это люпус- или изолированный нефротический синдром, ведущий к преходящему или прогрессирующему поражению почек. Редко встречаются нефрит Гудпасчера, оптический неврит, артропатия (артралгия), миастенический синдром. Возможны появление отеков, алопеции, гематурии, тромбоцитопении, афтозного стоматита, глоссита, нарушение вкуса, нарушения проводимости сердца и др.

При невыраженных проявлениях побочных реакций могут быть эффективны снижение дозировки или временное прекращение приема препарата. При выраженных симптомах целесообразна резкая отмена пеницилламина с заменой на другой препарат. В большинстве случаев иммунологически опосредованных побочных эффектов пеницилламина положительный эффект дает назначение стероидов [1].

Известно, что у пациентов с неврологическими проявлениями БВК может происходить нарастание неврологических симптомов на фоне терапии пеницилламином. По литературным данным, частота данного осложнения различна, 10–50% пациентов при лечении пеницилламином и 3–7% пациентов при лечении солями цинка. Также описаны случаи неврологического ухудшения при лечении другими комплексообразующими ЛС, а также после трансплантации печени. В некоторых источниках указывается примерно одинаковая частота – менее 10% осложнений при лечении хелаторами и солями цинка [8–11].

Нарастание неврологических симптомов в начале терапии пеницилламином является наиболее нежелательным побочным эффектом и ставит под вопрос дальнейший положительный эффект терапии. Иногда это приводит к упреждающему недостаточному лечению пациентов с БВК [1].

Причина развития неврологического ухудшения на фоне терапии пеницилламином до конца не ясна. Высказывается предположение о том, что лечение ведет к внезапному выходу меди из печени в кровь и затем в мозг, что обуславливает индуцированное свободными радикалами поражение тканей. С целью уменьшения количества свободных радикалов рекомендуется назначение витамина Е в течение первых 3 месяцев терапии [1, 6–8].

В данной ситуации в большинстве случаев уменьшение неврологических симптомов отмечается на фоне короткого снижения дозы пеницилламина. В других случаях требуется отмена пеницилламина и замена его на другой препарат. По разным литературным источникам, у 1–25% пациентов неврологическое ухудшение является



необратимым. Известны случаи летального исхода при инициации пеницилламино-терапии у пациентов с БВК. В частности, описан фатальный дистонический статус, который развился через 2 недели от начала приема пеницилламина. Срочная трансплантация печени как метод лечения неврологического ухудшения в таких ситуациях демонстрирует переменные результаты [1, 7, 10, 12, 13]. В случаях острого поражения печени при БВК трансплантация печени остается единственным эффективным вариантом лечения [3].

Единственный правильный подход для предотвращения клинического ухудшения – начинать прием пеницилламина в минимальной дозе и медленно повышать каждые 2 недели с тщательным клиническим мониторингом. В случае ухудшения доза пеницилламина должна быть уменьшена и затем медленно повышена при клиническом улучшении.

В исследовании, проведенном К. Dzieżyc и др., у 11,1% пациентов с неврологическими проявлениями наблюдалось ухудшение неврологических симптомов на фоне лечения пеницилламином. В среднем от начала терапии до неврологического ухудшения проходило 2 месяца. Полный возврат неврологических симптомов был отмечен у 53% и частичный в 13% случаев. Авторами были определены главные предикторы раннего нарастания неврологических симптомов на фоне терапии пеницилламином – имеющаяся выраженность неврологических проявлений, изменения на МРТ в области таламуса и ствола мозга, а также сопутствующее назначение дофаминергических ЛС [6].

Впервые применение солей цинка для лечения БВК было предложено в 1961 году датским неврологом G. Schouwink. При приеме солей цинка происходит его абсорбция интестинальными клетками и увеличение в 25 раз продукции металлотииона в течение 2–3 недель. Металлотиион – это белок, который связывает различные ионы металлов и нормализует их содержание в кишечнике, печени, мозге и других тканях. В энтероцитах происходит связывание меди с металлотиионом и секреция в кишечник, что предотвращает поступление ее в кровь и постепенно создает отрицательный баланс обмена меди [1].

Наиболее частый побочный эффект при приеме солей цинка – раздражение желудка, которого можно избежать, принимая препарат через 2 часа после приема пищи или с дополнительным кусочком белковой пищи.

Цинк рекомендуется для поддерживающей терапии симптоматических пациентов после регресса симптомов на фоне терапии хелаторами. Также он применяется как препарат первой линии у асимптомных пациентов. Тем не менее имеются данные об ухудшении функции печени у асимптомных пациентов на фоне приема солей цинка [14].

Цинк также способен вызывать нарастание неврологических симптомов на фоне терапии, механизм которого до конца не ясен. Однако считается, что он не идентичен механизму нарастания неврологических симптомов на фоне пеницилламина. Цинк также может вызывать анемию, нейтропению, изолированное увеличение липазы и амилазы. На фоне длительного приема цинка описаны такие осложнения, как сенсомоторная нейропатия, миелопатия. Миелопатия характеризуется демиелинизацией задних спинальных канатиков и сходна с клинической картиной дефицита витамина В₁₂ [6, 9, 16].

К. Dzieżyc с соавт. приводят данные о неврологическом ухудшении у 35-летней пациентки с асимптомной формой БВК, которая принимала 180 мг сульфата цинка в сутки и самостоятельно отменила прием цинка в течение 6 месяцев. В результате повторного назначения сульфата цинка в той же дозе у нее развилось неврологическое ухудшение. При этом ухудшение отмечалось и по данным МРТ головного мозга в области таламуса и среднего мозга. В то же время биохимические показатели крови, показатели обмена меди показывали нормализацию обмена меди. Авторы делают вывод о том, что неврологическое ухудшение возможно не только на фоне приема хелаторов, но и солей цинка. А также указывают на то, что предупреждение развития клинических проявлений у асимптомных пациентов возможно только при наличии комплаентности пациентов [6].

Описан интересный случай лечения 22-летнего пациента с БВК и наличием одностороннего рубрального тремора по типу «бьющего крыла» выраженной степени, рефрактерного к терапии пеницилламином и другим антигиперкинетическим ЛС в течение года. При усилении хелатирующей терапии – дополнительном назначении инъекций димеркапрола – тремор значительно уменьшился в течение месяца и пациент смог нормально функционировать. Также имеются данные о положительном эффекте таламотомии и DBS (deep brain stimulation) в случаях рефрактерного тремора при БВК [17].

Изучаются возможности генной терапии БВК – доставка функционального гена АТР7В (кДНК, комплементарной ДНК) у пациентов с БВК. Однако существуют препятствия для применения данного метода. Первое – это системность поражения многих типов клеток при БВК, что затрудняет доставку к ним векторов генной терапии. Второе препятствие – слишком большой размер комплементарной ДНК АТР7В гена, при упаковке которой в наиболее распространенный вектор аденоассоциированного вируса его продуктивность становится низкой [3].

Для изучения частоты и характера побочных эффектов медьэлиминирующей терапии пациентов, которые проходили лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, был проведен анализ базы данных 83 (100%) пациентов с неврологическими проявлениями БВК.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка побочных эффектов медьэлиминирующей терапии пациентов с неврологическими проявлениями БВК, которые проходили лечение в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ базы данных 83 (100%) пациентов с неврологическими проявлениями БВК (38 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 19 до 56 лет ($37,5 \pm 5,2$). Возраст начала заболевания – от 8 до 53 лет ($30,5 \pm 6,4$), длительность заболевания от 6 месяцев до 26 лет ($14,3 \pm 4,7$).

С целью медьэлиминирующей терапии пациентам назначали пеницилламин либо сульфат цинка. На фоне лечения осуществлялся динамический контроль клинико-лабораторных показателей с учетом свободной меди в крови, а также наличия побочных эффектов терапии. Исследовали неврологический статус, кольца Кайзера – Флейшера, УЗИ органов брюшной полости, общеклинические анализы, а также лабораторные показатели обмена меди.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У обследованных 83 (100%) пациентов с неврологическими проявлениями БВК в неврологическом статусе отмечалось преобладание клинических симптомов поражения экстрапирамидной системы – изолированный либо сочетанный тремор рук (головы, туловища, нижних конечностей) – 72 (87%) наблюдения, изменение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу – 46 (55%) пациентов, гипомимия, олигобрадипкинезия – в 22 (26%) наблюдениях; дизартрия – 42 (51%) случая; координаторные нарушения отмечались в 36 (43%) наблюдениях. Рефлексы орального автоматизма выявлены у 11 (13%) человек.

Изменения когнитивных функций различной степени выраженности установлены у 46 (55%) человек. У 54 (65%) пациентов были выявлены изменения печени.

При обследовании членов семей пациентов у 10 (12%) человек выявлена БВК и назначено лечение.

За время наблюдения известно о 8 (9%) случаях летальных исходов у пациентов с БВК.

В результате проведенных обследований 83 (100%) пациентов с неврологическими проявлениями БВК выявлены побочные эффекты медьэлиминирующей терапии у 30 (36%), из которых у 21 (25%) имело место прогрессирование неврологических симптомов на фоне приема пенициллина, у 12 (14%) – другие побочные эффекты на фоне приема пенициллина или сульфата цинка. Одновременно прогрессирование неврологических симптомов и другие побочные эффекты на фоне приема пенициллина имели 3 (3,6%) пациента.

Прогрессирование неврологических симптомов на фоне приема пенициллина у 21 (25%) пациента с неврологическими проявлениями БВК начиналось в течение 1–2 месяцев от начала приема минимальной дозы ЛС и постепенного повышения его дозы. Другие побочные эффекты на фоне приема пенициллина или сульфата цинка у пациентов с неврологическими проявлениями БВК включали: агевзию (утрата вкусовой чувствительности) – 4 (13%) пациента; онемение языка – 4 (13%) пациента; жжение, боли в животе – 2 (7%); гипертермию – 2 (7%); отеки нижних конечностей – 1 (3,3%); выраженные артралгии (в коленных суставах) – 3 (10%); гематурию – 4 (13%); тромбоцитопению – 5 (16%); нарастание геморрагического синдрома – 2 (7%).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на современные эффективные методы диагностики и терапии, БВК сложно диагностировать и сложно лечить. Побочные эффекты медьэлиминирующей терапии имеют широкий клинический диапазон, включают изменения как неврологических, так и соматических симптомов и могут представлять собой угрожающие для жизни состояния. Это требует строгого динамического контроля клинико-лабораторных показателей, а также комплаентности пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aggarwal A., Bhatt M. Advances in Treatment of Wilson Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2018;8:525. doi: 10.7916/D841881D
2. Stattermayer A., Entenmann A. The dilemma to diagnose Wilson disease by genetic testing alone. *Eur J Clin Invest*. 2019. Available at: <https://doi.org/10.1111/eci.13147>
3. Dev S., Kruse R., Hamilton J. Wilson Disease: Update on Pathophysiology and Treatment. *Front. Cell Dev. Biol*. 2022;10:871–877. doi: 10.3389/fcell.2022.87187719

4. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1315:1–5. doi: 10.1111/nyas.12340
5. Bandmann O., Weiss K. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):103–113.
6. Dzieżyc K., Litwin T. Neurological deterioration or symptom progression in Wilson's disease after starting zinc sulphate treatment – a case report. *Glob Drugs Therap.* 2016;2(1):1–3. doi: 10.15761/GDT.1000110
7. Aggarwal A., Bhatt M. Complete neurological recovery in Wilson disease: experience with 100 consecutive patients seen from 2005–2013. *Neurology.* 2014;82:47.007.
8. Weiss K., Thurik F. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1028–35.
9. Czlonkowska A., Litwin T. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. *Eur J Neurol.* 2014;21:599–606.
10. Brewer G.J., Askari F. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol.* 2005;42:13–21.
11. Litwin T., Dzieżyc K. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2015;355:162–7.
12. Svetel M., Sternic N. Penicillamine-induced lethal status dystonicus in a patient with Wilson's disease. *Mov Disord.* 2001;16:568–9.
13. Czlonkowska A., Litwin T. Wilson disease – currently used anticopper therapy. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:181–91.
14. Castilla-Higuero L., Romero-Gomez M. Acute hepatitis after starting zinc therapy in a patient with presymptomatic Wilson's disease. *Hepatology.* 2000;32:877.
15. European Association for Study of L. EASL Clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56:671–85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
16. Walshe J.M., Munro N.A. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet. *Arch Neurol.* 1995;52:10–1.
17. Chakor R.T., Bharote H. Unilateral rubral tremors in Wilson's disease treated with dimercaprol. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18:115–6.



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.033>
УДК 615.035.1



Глеб О.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Фармакоэпидемиологическое исследование терапии мигренозной головной боли

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 25.11.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: hlebovolha@gmail.com

Резюме

Цель. Провести фармакоэпидемиологический анализ терапии пациентов с мигренью на амбулаторном этапе лечения.

Материалы и методы. Дизайн исследования – открытое фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование. Была проанализирована назначенная на амбулаторном этапе терапия мигрени у 105 пациентов, проживающих в различных регионах Республики Беларусь, которые обращались в консультативно-поликлиническое отделение РНПЦ неврологии и нейрохирургии с 2019 по 2021 г.

Результаты. Фармакоэпидемиологический анализ установил, что только 7,6% пациентов использовали триптаны для купирования приступа головной боли, низкий процент назначения данной группы лекарственных средств был обусловлен гиподиагностикой мигрени на амбулаторном этапе. Частое назначение комбинированных анальгетиков приводило к сочетанию мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью у 17 (16,1%) пациентов. Данные ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа свидетельствуют о низкой частоте применения профилактической терапии мигрени, которая на амбулаторном этапе до консультации врача-невролога РНПЦ неврологии и нейрохирургии была назначена только у 42,9% пациентов с мигренью. При этом только 53,3% из них принимали назначенный препарат для превентивного лечения мигрени более 1 месяца.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что необходимо повышение уровня знаний врачей по правильному установлению диагноза мигрени с аурой и без ауры согласно Международной классификации головной боли 2018 года, по рациональному выбору фармакотерапии согласно клиническим протоколам и в соответствии с международными рекомендациями.

Ключевые слова: мигрень, фармакоэпидемиологический анализ, фармакотерапия, профилактическая терапия, анальгетики

Volha U. Hleb

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Pharmacoepidemiological Study of Migraine Headache Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 25.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: hlebvoha@gmail.com

Abstract

Purpose. To conduct a pharmacoepidemiological analysis of therapy for patients with migraine at the outpatient stage of treatment.

Materials and methods. The study design was an open-label pharmacoepidemiological retrospective study. The therapy of migraine was analyzed in 105 patients living in various regions of the Republic of Belarus who applied to the consultative and polyclinic department of the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery from 2019 to 2021.

Results. Pharmacoepidemiological analysis found that only 7.6% of patients used triptans to relieve a headache attack, a low percentage of prescription of this group of drugs was due to underdiagnosis of migraine at the outpatient stage. Frequent prescription of combined analgesics led to the combination of migraine with drug-induced headache in 17 (16.1%) patients. The data of retrospective pharmacoepidemiological analysis indicate a low frequency of the use of prophylactic therapy in patients with migraine, which was prescribed in only 42.9% of patients with migraine at the outpatient stage before consulting by neurologist from the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery. At the same time, only 53.3% of them took the prescribed drug for the preventive treatment of migraine for more than 1 month.

Conclusion. The data obtained indicate that it is necessary to increase the level of doctors knowledge on the of migraine according to the International Headache Classification (2018), on the rational choice of pharmacotherapy, according to clinical protocols and in accordance with international recommendations.

Keywords: migraine, pharmacoepidemiological analysis, pharmacotherapy, prophylactic therapy, analgesics

■ ВВЕДЕНИЕ

Мигрень – это распространенное неврологическое заболевание, которое значительно влияет на качество жизни. Общая распространенность мигрени в мире оценивается в 16%, чаще встречается у женщин, чем у мужчин, с соотношением распространенности 3:1 [1]. Исследование «Глобальное бремя болезней», проведенное в 2016 г., установило, что мигрень занимает второе место среди причин, обуславливающих нетрудоспособность [2]. У пациентов, страдающих мигренью, количество продуктивных дней на работе сокращается более чем в два раза [3]. Также высоки



прямые и косвенные издержки и их влияние на семейную, социальную и профессиональную жизнь пациентов с мигренью [4].

Установлены многочисленные факторы риска, способствующие хронизации и увеличению частоты эпизодической мигрени [5]. Некоторые из них поддаются коррекции, например, чрезмерное использование лекарственных средств, принимаемых для снятия приступа мигрени, ожирение, метаболический синдром, депрессия и стрессы. Около 38% людей с мигренью нуждаются в профилактической терапии, тогда как только 3–13% пациентов, страдающих мигренью, получают превентивное лечение [6]. Правильно подобранная профилактическая терапия помогает снизить частоту приступов, количество дней с мигренью и головной болью, тяжесть симптомов, частоту приема обезболивающих средств с целью купирования приступа мигрени и нетрудоспособность [7].

Чрезмерный прием анальгетиков с целью снятия приступа мигрени является распространенной проблемой и нередко приводит к развитию лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). В связи с этим важным является рациональный подбор терапии, а также контроль эффективности и безопасности применения лекарственных средств при развитии ЛИГБ на фоне мигрени [8]. При ЛИГБ пациент страдает от головной боли 15 и более дней ежемесячно на протяжении как минимум трех месяцев и неконтролируемо принимает обезболивающие средства: простые анальгетики или нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в течение более 15 дней в месяц, триптаны или комбинированные анальгетики не менее 10 дней в месяц [9].

Оценить применение различных лекарственных средств (ЛС) при лечении мигрени представляется возможным с помощью фармакоэпидемиологических исследований (ФЭИ) [10]. Фармакоэпидемиология – это наука, изучающая с помощью эпидемиологических методов эффективность, безопасность и особенности использования лекарственных средств в реальных условиях на уровне популяции или больших групп людей. Результаты фармакоэпидемиологических исследований способствуют рациональному применению наиболее безопасных и эффективных ЛС [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести фармакоэпидемиологический анализ терапии пациентов с мигренью на амбулаторном этапе лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проанализировано 105 случаев лечения пациентов с мигренью на амбулаторном этапе. При этом у 17 (16,2%) из них была выявлена мигрень с аурой, у 88 (83,8%) – мигрень без ауры.

Для правильного установления диагноза мигрени с аурой или без ауры необходимо руководствоваться диагностическими критериями Международной классификации головной боли (МКГБ-3, 2018) [12]. При осмотре, опросе и сборе анамнеза у пациентов особое внимание уделялось препаратам, чрезмерный прием которых может приводить к развитию ЛИГБ. Для исключения вторичного характера головной боли всем пациентам выполнялась МРТ головного мозга по ангиопрограмме, по показаниям назначались дополнительные обследования: осмотр офтальмолога, электроэнцефалография, УЗИ брахицефальных артерий, консультация психолога или психиатра и другие.

Средний возраст пациентов с мигренью составил 36 (30; 45) лет, соотношение мужчин и женщин было равно 1:7. В исследуемую группу вошли пациенты из всех регионов республики: г. Минск – 64 (60,9%), Минская область – 11 (10,4%), Брестская область – 5 (4,8%), Гродненская область – 7 (6,7%), Могилевская область – 7 (6,7%), Гомельская – 6 (5,7%), Витебская – 5 (4,8%) пациентов с мигренью.

Исследование структуры и частоты назначения ЛС проводилось по формулам [13]:

А. Доля ЛС в общей структуре назначений:

$$\text{Доля ЛС в общей структуре назначений} = \frac{\text{Число назначений конкретного ЛС}}{\text{Общее число назначений всех ЛС}}.$$

Б. Доля пациентов, которым ЛС назначалось:

$$\text{Доля пациентов, которым ЛС назначалось} = \frac{\text{Число пациентов, которым ЛС назначалось}}{\text{Общее число пациентов}}.$$

С целью формирования групп ЛС, применяемых для лечения мигрени, использовалась международная классификационная система для проведения ФЭИ – Анатомо-терапевтическая химическая классификация (Anatomical Therapeutic Chemical classification system – АТС), которая является базисом международной методологии исследований в фармакоэпидемиологии [14].

Статистическая обработка полученных результатов с использованием пакета программ Excel для Microsoft Office Professional Plus 2010, Statistica 8. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Зависимость количественных признаков от значений переменных оценивалась с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса (χ^2). Пороговое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа медицинской документации учреждений, направивших на консультацию пациентов, было установлено, что верный диагноз мигрени был выставлен только у 78 (74,2%) пациентов, остальные 27 (25,8%) пациентов были направлены с диагнозами «головная боль напряжения», «соматоформная вегетативная дисфункция», «начальные проявления цереброваскулярной недостаточности», «невралгия тройничного нерва», «вертеброгенная цервикокраниалгия».

С целью установления правильного диагноза пациенту с головной болью необходимо уделять время для детального сбора анамнеза: начало, время и причины появления головной боли, предвестники и факторы риска острых приступов, уточнение характеристик головной боли, применение лекарственных средств с целью купирования приступа. В связи с недостаточной осведомленностью врачей общей практики о критериях диагностики мигрени часто устанавливается неверный диагноз и назначается неподходящая терапия [15].



При анализе лекарственной терапии мигрени выделяют 2 основных направления: профилактическое лечение и купирование приступа [16].

Проанализированы ЛС для купирования приступа мигрени за последние 3 месяца:

1. НПВС и неопиоидные анальгетики в качестве монотерапии применялись у 55 (52,4%). К ним отнесены:
 - ибупрофен – M02AA13;
 - парацетамол – N02BE01;
 - кеторолак – M01AX15;
 - нимесулид – M01AX17;
 - ацетилсалициловая кислота – N02BA01;
 - диклофенак – M01AB05;
 - напроксен – M01AE02.
2. Комбинированные неопиоидные анальгезирующие средства – у 30 (28,6%) пациентов:
 - ибупрофен + парацетамол (ибуфен) – M01AE51;
 - метамизол натрия + фенпивериния бромид + питофенон – N02BB52 (спазган, спазмалгон);
 - ацетилсалициловая кислота + парацетамол + кофеин – N02BA71 (цитрамон, аскофен);
 - метамизол натрия + триацетонамин-толуолсульфонат – N02BB72 (темпалгин);
 - метамизол натрия + кофеин + тиамин – N02BB52 (беналгин);
 - парацетамол + пропифеназон + кофеин – N02BE51 (новалгин);
 - парацетамол + напроксен + кофеин + дротаверина гидрохлорид + фенирамина малеат – N02BB74 (пенталгин).
3. Комбинированные анальгезирующие средства, включающие опиоидные препараты и барбитураты – у 5 (4,8%) пациентов:
 - кодеин + кофеин + метамизол натрия + фенобарбитал + парацетамол – N02BE71 (седалгин-нео);
 - кодеин + кофеин + метамизол натрия + напроксен + фенобарбитал – N02BB72 (пиралгин).
4. Селективные агонисты серотониновых 5-HT₁-рецепторов (триптаны) – 8 (7,6%):
 - суматриптан – N02CC01;
 - золмитриптан – N02CC03;
 - ризатриптан – N02CC04.
5. Сочетание приема триптанов, неопиоидных анальгетиков и/или НПВС – 7 (6,6%): N02CC и N02B или M01-02.

С целью снятия тошноты и рвоты дополнительно применялись прокинетики домперидон, метоклопрамид у 19 (18,0%) пациентов с мигренью.

У 17 (16,1%) пациентов мигрень сочеталась с ЛИГБ. Были проанализированы ЛС, которые стали причиной возникновения абюзусной головной боли:

- неопиоидные анальгетики вызвали развитие лекарственного абюзуса у 7 (41,2%) пациентов;
- комбинированные анальгезирующие средства, включающие опиоидные препараты и барбитураты, принимали 5 (29,4%) пациентов (N02BE);
- триптаны принимали 3 (17,6%) пациента (N02CC);
- комбинированные неопиоидные анальгезирующие средства – 2 (11,8%) пациента (N02BA – N02BB).

При назначении лекарственной терапии для купирования приступа головной боли при мигрени врачами на амбулаторном этапе 35 (33,3%) пациентам первоначально был рекомендован прием комбинированных ЛС.

Проанализированные группы ЛС, применяемые пациентами для купирования приступа мигрени, в порядке частоты использования представлены на рис. 1.

Проанализированные группы лекарственных средств, индуцировавшие развитие ЛИГБ при лечении мигрени, представлены на рис. 2.

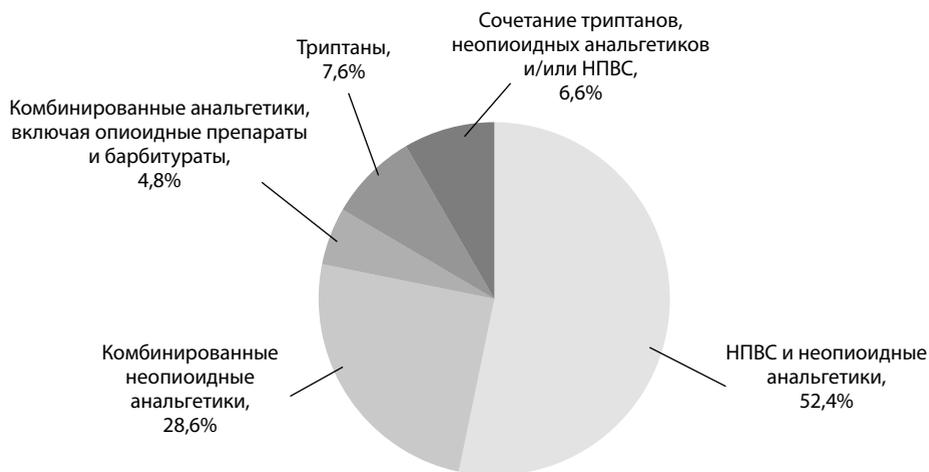


Рис. 1. Группы ЛС, применяемые пациентами для купирования приступа мигрени
Fig. 1. Groups of drugs used by patients to relieve a migraine attack



Рис. 2. Группы ЛС, индуцировавшие абузусную головную боль при лечении мигрени
Fig. 2. Drug groups that induce abusive headache in the treatment of migraine



В группе исследованных пациентов чаще ЛИГБ вызывали неопиоидные анальгетики и комбинированные анальгетики, включая опиоидные препараты и барбитураты ($p < 0,05$). Это обуславливало трудности в коррекции лечения и приводило к необходимости госпитализировать пациентов в неврологическое отделение с целью снятия лекарственного абзуса.

Основным направлением в терапии мигрени является назначение профилактического лечения. Профилактическую терапию мигрени следует применять у пациентов с более чем тремя ежемесячными эпизодами [17]. Превентивное лечение должно рассматриваться у пациентов с головными болями, вызванными чрезмерным использованием ЛС, некоторыми подтипами мигрени, такими как гемиплегическая мигрень, базиллярная мигрень, мигрень с длительной аурой, а также по желанию пациента. Эффективность лечения можно оценить только после 2–3-месячной терапии. Полный курс может занять до 6 месяцев. Необходимо начинать с монотерапии в минимальной дозе, постепенно повышая ее до достижения терапевтического эффекта. Успешная терапия определяется уменьшением приступов мигрени не менее чем на 50% [6].

Согласно международным рекомендациям (уровень доказательности А), первой линией лечения мигрени являются бета-адреноблокаторы (метопролол и пропранолол), антиконвульсанты (топирамат и вальпроевая кислота), моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связанному пептиду CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) или его рецепторам [18].

Уровень доказательности В ЛС, назначаемых с профилактической целью при мигрени, включает в себя ателолол из группы бета-адреноблокаторов, антидепрессанты с противоболевым эффектом (амитриптилин, венлафаксин), антагонист рецепторов ангиотензина II (кандесартан) [19].

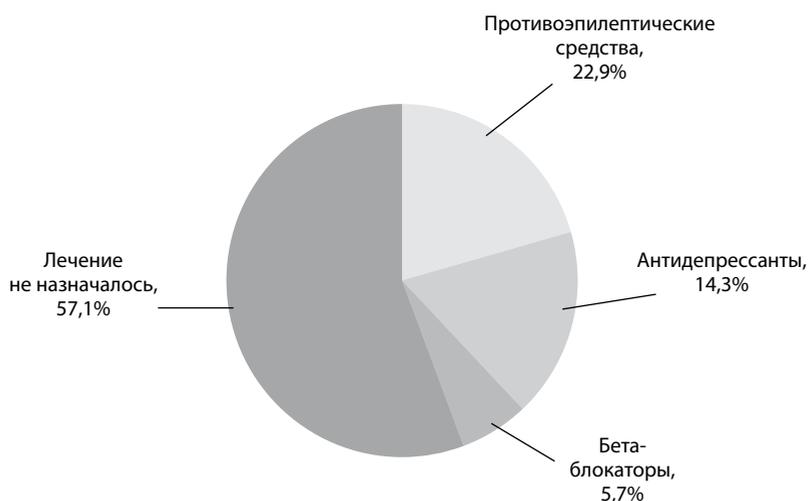


Рис. 3. Профилактическое лечение мигрени на амбулаторном этапе
Fig. 3. Preventive treatment of migraine at the outpatient stage of treatment

ЛС для профилактической терапии мигрени на амбулаторном этапе в соответствии с клиническими протоколами Диагностики и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население), постановление № 8 Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.01.2018 г., были назначены лишь 45 (42,8%) пациентам. Из них только 24 (53,3%) пациента принимали назначенное ЛС более одного месяца. Из 21 пациента, преждевременно самостоятельно отменившего лечение, 11 (52,4%) указали, что не были предупреждены о необходимости принимать лекарственное средство в течение 3–6 месяцев, 7 (33,3%) человек сообщили, что самостоятельно отменили препарат из-за нежелательных реакций и побочных эффектов, 3 (14,3%) – из-за отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта. Из 45 пациентов, получавших профилактическое лечение, противоэпилептические средства принимали 24 (53,3%) человека, антидепрессанты – 15 (33,3%), бета-блокаторы – 6 (13,4%). При этом среди пациентов, получавших профилактическое лечение, ЛС были назначены врачами-неврологами 20 пациентам, врачами общей практики – 7, а врачами-терапевтами – 2. Распределение пациентов с мигренью по назначению ЛС для профилактической терапии амбулаторно представлено на рис. 3.

Выявлено большое количество нерациональных и бесполезных с точки зрения патофизиологических механизмов формирования мигрени назначений, например, актовегин, эмоксипин, ницерголин, венотоники, пентоксифиллин и другие.

Перспективным является назначение пациентам с мигренью с профилактической целью инъекционного препарата – пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP antagonists – N02CD). Инъекции данных препаратов снимают нейрогенное воспаление и снижают сенсibilизацию болевого пути, что приводит к уменьшению интенсивности и частоты приступов мигрени.

Согласно классификации АТС в мире используется 3 основных ЛС из этой группы:

- erenumab 70 mg подкожно 1 раз в месяц – N02CD01;
- galcanezumab 120 mg подкожно 1 раз в месяц – N02CD02;
- fremanezumab 225 mg подкожно 1 раз в месяц или 675 mg 1 раз каждые 3 месяца – N02CD03.

В Республике Беларусь в настоящее время нет зарегистрированных ЛС данной группы, в Российской Федерации имеют регистрацию эренумаб (иринэкс) и фреманезумаб (аджови) [20].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования было выполнено ограниченное ретроспективное исследование фармакотерапии пациентов с мигренью на амбулаторном этапе. Фармакоэпидемиологический анализ установил, что только 7,6% пациентов использовали триптаны для купирования приступа мигрени, что связано с гиподиагностикой мигрени на амбулаторном этапе. Частое назначение комбинированных анальгетиков у пациентов приводило к сочетанию мигрени с ЛИГБ, что вызывало затруднения в коррекции лечения.

Данные ретроспективного ФЭИ свидетельствуют о низкой частоте применения профилактической терапии мигрени, которая на амбулаторном этапе до консультации врача-невролога РНПЦ неврологии и нейрохирургии была назначена только у 42,9% пациентов с мигренью. Также отмечена низкая комплаентность пациентов – только 53,3% пациентов принимали назначенное ЛС для профилактического лечения



мигрени более одного месяца. Основной причиной преждевременного отказа от профилактической терапии была недостаточная информированность пациентов о необходимости долгосрочного приема ЛС.

Эффективность лечения пациентов с мигренью зависит от взаимодействия врача и пациента. Необходимо обучить пациента психологической и мышечной релаксации, разъяснить доброкачественность природы и механизмов мигрени, обосновать тактику лечения, оценить эффективность и переносимость предшествующей терапии, обсудить показания и противопоказания к назначаемой терапии, обязательно применять индивидуальный подход к выбору лечения. Наряду с обсуждением назначений пациенту необходимо разъяснить вред от приема большого количества анальгетиков, дать рекомендации по преодолению стресса, коррекции болевого поведения, рекомендации по образу жизни (исключение потенциальных триггеров и факторов хронизации заболевания, ведение дневника головной боли).

Таким образом, проведенный фармакоэпидемиологический анализ свидетельствует о том, что необходимо повышение уровня знаний врачей по установлению диагноза мигрени согласно диагностическим критериям в соответствии с Международной классификацией головной боли 2018 г., по рациональному выбору профилактической терапии и ЛС для купирования приступа согласно клиническим протоколам и в соответствии с международными рекомендациями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smitherman T.A., Burch R., Sheikh H., Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache*, 2013.
2. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2016) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016;388(10053):1545–1602.
3. Shimizu T., Sakai F., Miyake H., Sone T., Sato M., Tanabe S., et al. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *J Headache Pain*, 2022;22:29.
4. Stokes M., Becker W.J., Lipton R.B., Sullivan S.D., Wilcox T.K., Wells L., et al. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the international burden of migraine study (IBMS): July/August 2011. *Headache J Head Face Pain*, 2011;51:1058–77.
5. Scher I.A., Stewart F.W., Ricci A.J., Lipton B.R. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 2003;106:81–9.
6. Ha H., Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *American family physician*, 2019;1.
7. Schwedt T.J. Preventive therapy of migraine: Contin lifelong. *Learn Neurol*, 2018;24:1052–65.
8. Tatarinova K.V., Artemenko A.R. Influence of clinical manifestations of migraine, depression and sleep disturbance on the quality of life of patients with chronic migraine. *Neuromuscular diseases*, 2015;3:31–36. (in Russian)
9. Sergeev A.V., Meshcherina M.I., Tabeeva G.R. Headache associated with excessive intake of analgesics: clinical, psychological and neurophysiological analysis, especially the withdrawal period. *Epilepsy and paroxysmal conditions*, 2011;3(3):21–28. (in Russian)
10. Belousov D.Yu., Cheberda A.E. Pharmacoepidemiological research: methodology and regulation. *Good clinical practice*, 2017;1:34–41. (in Russian)
11. Rachina S.A., Kozlov R.S., Bel'kova Yu.A. Pharmacoepidemiology: from theoretical foundations to practical application. *Pharmacoeconomics*, 2014;1:32–38. (in Russian)
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018;38(1):1–211.
13. Kozhanova I.N. et al. Fundamentals of pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic analysis of the use of drugs in chronic diseases: study guide. *BelMAPO*, 2006; 40 p. (in Russian)
14. (2013) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Electronic resource].
15. Koreshkina M.I. Modern aspects of diagnosis and treatment of migraine. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, 2013;2. (in Russian)
16. Osipova V.V. Migraine: effective diagnosis and treatment of seizures. *Medical advice*, 2015;5:19–22.
17. Parikh S.K., Silberstein S.D. Preventive Treatment for Episodic Migraine. *Neurologicclinics*, 2019.
18. Osipova V.V., Tabeeva G.R. Primary headaches: diagnostics, clinic, therapy. A practical guide. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2014, 336 p. (in Russian)
19. Overeem L.H., Raffaelli B., Mecklenburg J. et al. Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic Review with Meta-Analysis. *CNS Drugs*, 2021;35(8):805–820.
20. (2020) *Migraine. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. (in Russian)



Марьенко И.П., Можейко М.П.✉, Лихачев С.А.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Алгоритм выбора методов физической реабилитации у пациентов с атаксией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, редактирование – Марьенко И.П.; концепция, обзор литературы, оформление статьи – Можейко М.П.; редактирование – Лихачев С.А.

Подана: 05.12.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: maria.rehabilitation@gmail.com

Резюме

Введение. Для сохранения функции равновесия и управления ею центральная нервная система использует и координирует сигналы зрительной, вестибулярной и проприоцептивной систем. Неврологический осмотр позволяет выявить статодинамические нарушения, использование стабилотрии – количественно оценить и выявить ведущие двигательные стратегии в сохранении равновесия. Функциональные шкалы уточняют степень выраженности нарушений равновесия и динамику изменений под влиянием методов физической реабилитации. Методы физической реабилитации включают различные способы стимуляции сенсорной афферентации для коррекции нарушений равновесия.

Цель. Разработать алгоритм выбора метода физической реабилитации у пациентов с атаксией.

Материалы и методы. Обследовано 80 пациентов с жалобами на головокружение и нарушение равновесия, средний возраст составил $42 \pm 6,5$ года. Производились неврологический осмотр, стабилотрия с диагностическими тестами – тестом Ромберга, тестом с поворотом головы, тестом с оптокинетической стимуляцией. Для объективной оценки атаксии использовали функциональные шкалы Берга и Тинетти.

Результаты. Установленные изменения показателей статокинезиограммы в диагностических тестах позволили идентифицировать вид атаксии. Функциональные шкалы Берга и Тинетти объективизировали степень выраженности нарушений равновесия. Анализ неврологического статуса, данных функциональных шкал и показателей статокинезиограммы позволил разработать алгоритм выбора метода физической реабилитации при атаксии.

Заключение. Восстановление нарушений равновесия зависит от нозологической формы заболевания и определяется видом атаксии, степенью ее выраженности. Своевременное выявление вида атаксии и выбор наиболее эффективного метода физической реабилитации повышают эффективность восстановления, расширения двигательной активности и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: нарушение равновесия, атаксия, физическая реабилитация, стабилотрия, вестибулярная гимнастика, проприоцептивная тренировка



Iryna P. Maryenko, Maria P. Mozheiko✉, Sergey A. Likhachev
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Algorithm for Choosing Recover Methods of Physical Rehabilitation in Patients with Ataxia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, editing – Iryna P. Maryenko; concept, literature review, article design – Maria P. Mozheiko; editing – Sergey A. Likhachev.

Submitted: 05.12.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: maria.rehabilitation@gmail.com

Abstract

Introduction. To maintain and control the balance function, the central nervous system uses and coordinates signals from the visual, vestibular, and proprioceptive systems. Neurological examination allows identifying statodynamic disorders, using of stabilometry to quantify and identify the leading motor strategies in maintaining balance. Functional scales clarify the severity of balance disorders and the dynamics of changes under the influence of physical rehabilitation methods. Methods of physical rehabilitation include various methods of stimulation of sensory afferentation to correct imbalances.

Purpose. To develop an algorithm for choosing a method of physical rehabilitation for patients with ataxia.

Materials and methods. 80 patients with complaints of vertigo and imbalance examined, the average age was 42 ± 6.5 years. A neurological examination, stabilometry with diagnostic tests, the Romberg test, the head turn test, and the test with optokinetic stimulation were performed. For an objective assessment of ataxia, the functional scales of Berg and Tinnety were used.

Results. The established changes in the statokinesiogram parameters in diagnostic tests made it possible to identify the type of ataxia. The functional scales of Berg's and Tinnety's objectified the degree of severity of imbalances. Analysis of the neurological status, functional scale data and statokinesiogram indicators allowed us to develop an algorithm for choosing the method of physical rehabilitation for ataxia.

Conclusion. Restoration of imbalances depends on the nosological form of the disease and determined by the type of ataxia and its severity. Timely detection of the type of ataxia and the choice of the most effective method of physical rehabilitation increases the efficiency of recovery, expansion of motor activity and improvement of the quality of life of patients.

Keywords: imbalance, ataxia, physical rehabilitation, stabilometry, vestibular gymnastics, proprioceptive training

■ ВВЕДЕНИЕ

Точная координация движений возможна только при высокоавтоматизированной и содружественной деятельности отделов центральной нервной системы (ЦНС): проводников глубокомышечной чувствительности, вестибулярного аппарата, коры

височной и лобной областей и мозжечка – центрального органа координации движений [3]. Возникновение патологического процесса в одном из звеньев поддержания функции равновесия (ФР) может приводить к атаксии.

Поддержание ФР – способность человека контролировать центр давления (ЦД) тела в различных статодинамических состояниях. Нарушения ФР значительно снижают качество жизни пациента, а также повышают риск падений. Распространенность нарушений поддержания ФР варьирует от 40 до 100% [14].

Атаксия – это расстройство координации произвольных движений при поражении лобных долей головного мозга, мозжечка, путей глубокой чувствительности в спинном и головном мозге [4, 6, 16]. По этиологии атаксию классифицируют на наследственную и приобретенную. По типу течения атаксия может быть острой, подострой, хронической, эпизодической. По клиническому проявлению выделяют статическую (нарушение поддержания ФР в положении стоя) и динамическую (собственно нарушение координации движения) атаксию, в зависимости от очага поражения – вестибулярную, мозжечковую, сенситивную, корковую, смешанную [16].

Вестибулярная атаксия (ВА) обусловлена поражением периферического отдела вестибулярной системы (лабиринта внутреннего уха или вестибулярного нерва, реже – повреждениями стволовых вестибулярных структур). В литературе описана ВА и у пациентов с неврологическими проявлениями шейного остеохондроза при синдроме позвоночной артерии, вертебробазиллярной недостаточности, сосудистой компрессии преддверно-улиткового нерва, цервикобрахиалгии, где расстройство ФР объясняется анатомо-физиологическими особенностями шейного отдела позвоночника (ШОП) и влиянием дистрофическо-дегенеративного процесса ШОП с развитием патологической миофасциальной шейной афферентации на вестибулярную систему, а также с ирритацией симпатического сплетения позвоночной артерии экзостозами унковертебральных сочленений [1, 3, 13]. При ВА искажение ФР находится в прямой зависимости от тяжести заболевания, так, в острый период шаткость усиливается при поворотах головы и тела, нарушается функция статического равновесия в сторону пораженного лабиринта, и это приводит к быстрому формированию страха падений.

Сенситивная атаксия (СА) чаще обусловлена повреждением периферических нервных волокон демиелинизирующего, аксонального или смешанного характера, несущих глубокую чувствительность к спинному мозгу, или заболеваниями спинного мозга с поражением его задних столбов, где располагаются восходящие пути глубокой чувствительности. Нарушение ФР при СА проявляется усилением неустойчивости тела в темноте, расстройством глубокой чувствительности в конечностях, нарушением ФР в позе Ромберга при зрительной депривации и «штампующей» походкой [16].

При мозжечковой атаксии (МА) развивается сложность в поддержании ФР при ходьбе, которая усиливается при поворотах туловища. В неврологическом статусе таких пациентов отмечают спонтанный нистагм, интенционный тремор при пальценосовой и пяточно-коленной пробах, дисдиадохокinez, шаткость в позе Ромберга, походка «на широкой базе» [4, 16].

При поражении коры височно-затылочной или лобной области развивается так называемая корковая атаксия, которая проявляется шаткостью при ходьбе с отклонением в сторону, противоположную корковому очагу, выраженной неустойчивостью



при поворотах, поструральной неустойчивостью, а в ряде случаев невозможностью ходить и стоять [4, 16]. При корковой атаксии зрительный контроль не влияет на проявление нарушений ФР [4].

Медицинская реабилитация (МР) – система мероприятий, проводимых учреждениями здравоохранения на стационарном, поликлиническом и санаторном этапах ее организации, направленных на выздоровление, компенсацию и восстановление нарушенных в результате болезни или травмы функций, а также на предупреждение осложнений, хронического течения и рецидивов заболевания, на приспособление пациента и инвалида к самообслуживанию и трудовой деятельности в новых условиях, возникших вследствие болезни. Физическая реабилитация (ФР) – неотъемлемая часть МР, включает комплекс мероприятий, направленных на восстановление полноценной функциональности организма [6]. Для выбора наиболее эффективных методов ФР необходимо выявить у пациента возможные виды атаксии, определить стадию заболевания и степень выраженности атаксии, а также приверженность пациента к ФР и оценить реабилитационный потенциал пациента.

Процесс восстановления ФР реализуется через механизмы нейропластичности посредством реорганизации поврежденного функционального центра головного мозга, функциональной перестройки взаимоотношений между разными этапами одной системы, а также реорганизации структуры и функции других систем [5]. В свою очередь, стимуляция механизмов нейропластичности различными способами позволяет преобразовать функционирование нейронных сетей, обеспечивающих поддержание и управление ФР, создавая основу для восстановления или компенсации нарушенных функций [4, 6, 7].

Методы ФР включают лечебные репозиционные маневры, вестибулярную и координаторную гимнастику, физическую тренировку (ФТ), а также бытовую коррекцию, облегчающую самостоятельное передвижение пациента [1, 4, 6].

Тренировка для восстановления статической и динамической составляющих ФР показана при нарушении ходьбы, необходимости дополнительной опоры, трудностях перемещения пациента при изменении опорной поверхности [6].

На сегодняшний день в МР пациентов с атаксией значимое место заняли и аппаратные методы воздействия на ФР, так, в восстановительной терапии нарушений ФР активно используется стабилотрапеза с биологической обратной связью (БОС). Опыт применения стабيلاتрических тренировок с БОС продемонстрировал эффективность метода в коррекции поструральных нарушений при болезни Паркинсона, остеохондрозе ШОП, вестибулярных нарушениях, дисциркуляторной энцефалопатии, рассеянном склерозе [6, 8, 10–12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать алгоритм выбора метода физической реабилитации пациентов с атаксией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 пациентов с жалобами на головокружение и нарушение ФР, средний возраст составил $42 \pm 6,5$ года. На первом этапе производился неврологический осмотр пациента для выявления клинических признаков одного из видов атактического синдрома.

Чтобы количественно оценить особенности нарушения поддержания ФР и выявить роль сенсорной афферентации в сохранении устойчивости, использовали стабилотографию с функциональными тестами, так как поддержание ФР является динамическим процессом непрерывного движения тела в результате взаимодействия вестибулярного и зрительного анализаторов, суставно-мышечной проприорецепции, центральной и периферической нервной системы [15]. Использовали классический и модифицированный тест Ромберга, тест с поворотом головы, тест с оптокинетической стимуляцией (ОКС), тест на устойчивость для выявления ведущей стратегии в поддержании ФР [4, 17]. Оценивали динамику следующих показателей статокинезиограммы (СКГ): средняя скорость перемещения центра давления статокинезиограммы (ССП ЦД), мм/с; площадь эллипса (ПЭ), мм²; качество функции равновесия (КФР), %; площадь зоны перемещения (ПЗП), мм² [17].

Для объективной оценки атаксии использовали функциональные шкалы Берга и Тинетти, позволяющие оценить степень нарушений ФР, статическое и динамическое равновесие, выявить степень риска падений, отследить динамику восстановления равновесия [5]. По результатам балльной оценки по шкале Берга и Тинетти выделяют 3 степени нарушений ФР: выраженной степени соответствовали ≤ 20 баллов по шкале Берга и > 19 по Тинетти; умеренной степени соответствовали > 20 баллов по шкале Берга и 19–24 балла по шкале Тинетти; легкой степени нарушений ФР соответствовали > 40 баллов по шкале Берга и 25–28 баллов по шкале Тинетти [2, 18].

Физическая реабилитация проводилась в комплексе с патогенетической терапией основного заболевания и показана всем пациентам с атаксией.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

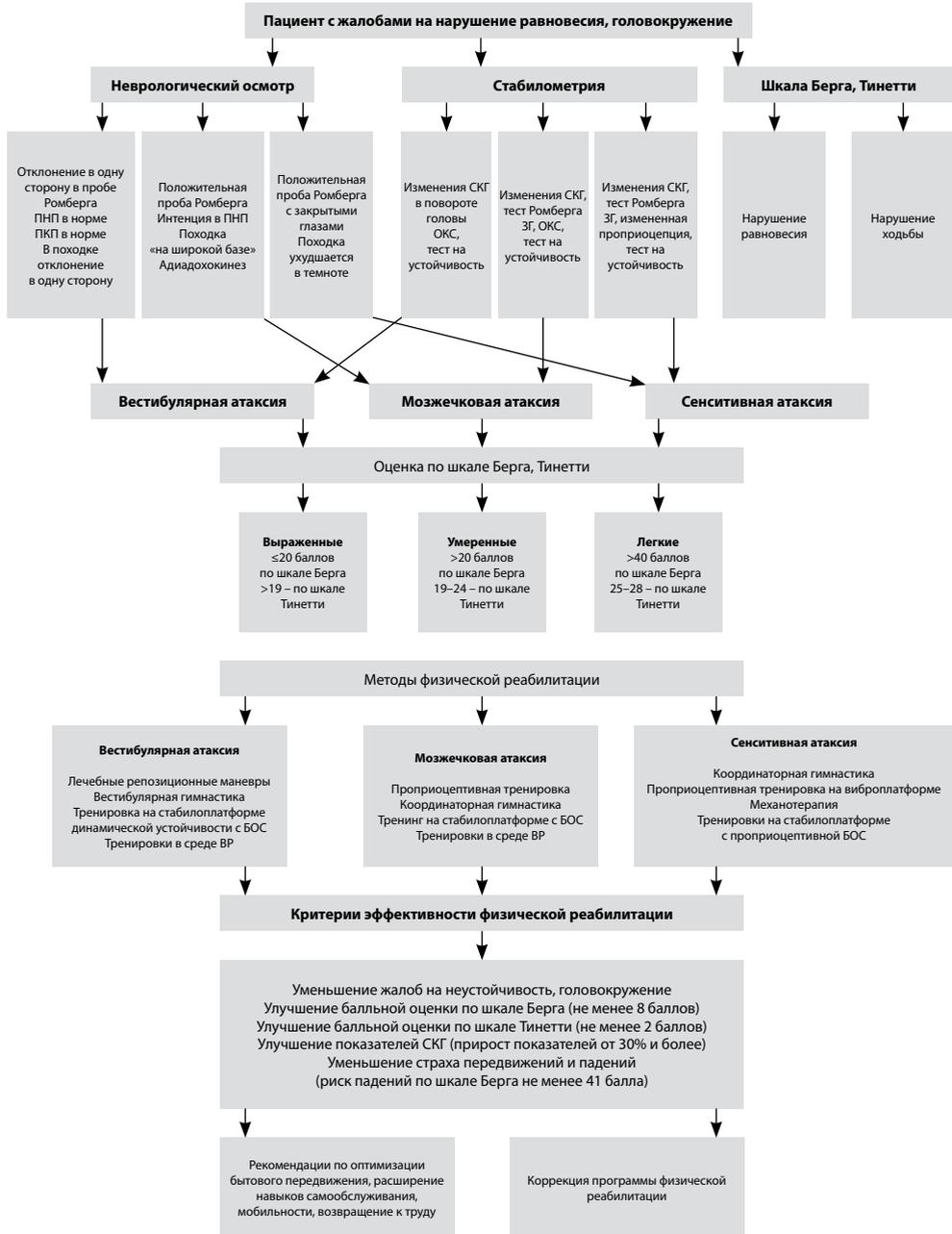
В результате оценки состояния ФР методом стабилотрии при выявлении ухудшения показателей СКГ в тесте с поворотом головы, тесте на устойчивость и при ОКС устанавливалась ВА. У пациентов с изменениями в показателях СКГ в тесте Ромберга с закрытыми глазами, в тесте на устойчивость и при ОКС устанавливалась МА. Значимые изменения СКГ в тесте Ромберга с закрытыми глазами и изменением проприорецепции, уменьшением ПЗП в тесте на устойчивость позволили объективизировать СА. Пациенты с корковой атаксией в группу исследования не включались.

Оценка состояния ФР с использованием шкалы Берга и Тинетти объективизировала выраженность нарушений ФР. Анализ неврологического статуса, данных функциональных шкал и показателей СКГ позволил разработать алгоритм выбора метода ФР при атаксии (см. рисунок).

Описанный алгоритм помог подобрать наиболее эффективные методы ФР у пациентов с установленными видами атаксии.

Тренировки пациентов на стабилотоме с БОС позволили обучить произвольному перемещению ЦД с различной амплитудой и скоростью движения без потери равновесия, способствовали формированию новых навыков произвольной позы устойчивости, снижали страх падений и функциональную зависимость [1, 6, 17].

Проприоцептивные тренировки на виброплатформе при виброколебаниях низкой частоты (до 22 Гц) активировали рецепторы суставов и мышц, усиливая афферентную импульсацию от телец Пачини и Руффини в вышележащие отделы ЦНС, способствовали формированию рефлекторных ответных реакций в выборе и запуске двигательной программы управления ФР.



Алгоритм выбора метода физической реабилитации у пациентов с атаксией

Примечания: БОС – биологическая обратная связь; СКГ – статокенизограмма; ВР – виртуальная реальность; ОКС – опто-кинетическая стимуляция; ПНП – пальце-носовая проба; ПКП – пяточно-коленная проба.

Algorithm for choosing the method of physical rehabilitation in patients with ataxia

Виртуальная реальность (VR) представляет собой созданную компьютерными средствами трехмерную модель реальности и позволяет взаимодействовать с представленными в ней объектами. Погружение пациента в виртуальное пространство является эффективным способом улучшить сенсорную адаптацию, необходимую для сохранения ФР [5]. Тренировки ФР в среде виртуальной реальности продемонстрировали возможность формирования новых двигательных стереотипов, а также когнитивной и мультисенсорной стимуляции психических процессов [9].

ВГ эффективна в восстановлении ФР, в ее основе лежат 3 вида упражнений: на габитуацию, адаптацию и замещение. Упражнения на габитуацию увеличивают порог ответной реакции ЦНС на раздражители при повторяющемся воздействии, упражнения на адаптацию направлены на стабилизацию зрения. Упражнения на замещение состоят из движений, направленных на стабилизацию зрения при помощи сохраненных глазодвигательных систем и упражнений, направленных на замещение информации о положении тела в пространстве, получаемой от вестибулярного анализатора, на информацию от других сенсорных систем [1, 4, 13].

Восстановление нарушений ФР зависит от нозологической формы заболевания и определяется видом атаксии, степенью ее выраженности и различными механизмами компенсации утраченных функций. Компенсация статического равновесия происходит в течение нескольких дней/недель, а для компенсации динамического равновесия требуется более длительный период, что обусловлено разными механизмами нейропластичности поврежденных функций, где компенсация статических нарушений реализуется через восстановление и формирование новых функциональных связей вестибулярных ядер ствола головного мозга. В компенсации динамических расстройств в большей степени имеют значение процессы сенсорного и поведенческого замещения утраченных функций [1, 4].

■ ВЫВОДЫ

1. При ВА методы ФР будут направлены на стимуляцию зрительной (стабилизация зрения) и проприоцептивной (постуральный баланс) систем.
2. При МА значимым является использование методов для активации проприоцептивной афферентации, улучшение произвольной устойчивости.
3. Для коррекции СА использование ФТ и координаторной гимнастики может значительно улучшить ФР.
4. Своевременное выявление вида атаксии и выбор наиболее эффективного метода ФР создают условия для более полного восстановления равновесия, формирования новых двигательных стратегий, расширения двигательной активности и улучшения качества жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Antonenko L.M., Parfenov V.A. Rehabilitation of patients with vestibular disorders. *Medical advice*. 2017;1:33–37. (in Russian)
2. Berg K., Wood-Dauphine S., Williams J.I., Gayton D. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada*. 1989;41:304–11.
3. Bernstein N.A. *Physiology of movements and activity*. M., Nauka. 1990; 495 p. (in Russian)
4. Zmergrad M.V. *Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of balance disorders in diseases of the nervous system, 2nd ed.* Moscow: medpress-inform. 2019; 112 p. (in Russian)
5. Dotsenko V.I., Usachev V.I., Morozova S.V., Skedina M.A. Modern algorithms of stabilometric diagnostics of postural disorders in clinical practice. *Medical advice*. 2017;8:116–122. (in Russian)



6. Kadykov A.S. *Rehabilitation of neurological patients*. M.: MEDpress-inform. 2008; 560 p. (in Russian)
7. Levik Yu.S. *The system of internal representation in motion control and organization of sensorimotor interaction (PhD Thesis)*. M.: Institute of Problems of Information Transmission of the Russian Academy of Sciences. 2006; 48 p. (in Russian)
8. Likhachev S.A., Voitov V.V., Litskevich I.L. Vertigo in neurological patients: modern aspects of diagnosis, treatment and vestibular training. *Med. novosti*. 1998;1:38–47. (in Russian)
9. Marienko I.P., Likhachev S.A., Mozheyko M.P., Yurchenko M.V., Susha N.A., Ivanitsky E.S., Kachanovsky A.V., Charykova I.A., Filippovich L.V. Possibilities of virtual reality technology in diagnostics reconstitution of the balance function: analysis of own observations. *Neurology and Neurosurgery. The Eastern Europe*. 2019;9(1):28–35. (in Russian)
10. Marienko I.P., Likhachev S.A. *The significance of statokinetic stability indicators in the assessment of vestibular dysfunction in patients with vascular compression of the vestibular nerve*. I Congress of neurologists of the Urals: materials of the mezhregion. Scientific and practical conf. with internat. participation, Yekaterinburg, 3–5 Dec. 2014, Ministry of Health of the Sverdlovsk region [and others]. Yekaterinburg, 2014:70–72. (in Russian)
11. Maryenko I.P., Likhachev S.A., Bunyak A.G. The use of a step-by-step test to detect violations of postural control in patients with Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology and neurorehabilitation: materials of the fourth scientific and practical conference with international participation*, St. Petersburg, November 24–26, 2016. *Vestn. wedge. neurophysiology*. 2016; Special issue, p. 152. (in Russian)
12. Mozheyko M.P., Likhachev S.A., Maryenko I.P. The state of equilibrium in patients with central and peripheral vestibular syndrome at the stage of clinical compensation according to stabilography. *Materials of the XI All-Russian Congress of Neurologists and the IV Congress of the National Stroke Association*, St. Petersburg, June 15–19, 2019. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019;119(5):340–341. (in Russian)
13. Parfenov V.A., Zamergrad M.V. Vertigo in neurological practice. *Neurol. journal*. 2005;1:4–11. (in Russian)
14. Rud I.M., Melnikova E.A., Rasulova M.A., Gorelikov A.E. Modern aspects of stabilometry and stability training in the correction of postural disorders. *Medical rehabilitation*. 2017;11(140):51–56. (in Russian)
15. Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Butakova Yu.S. Modern ideas about neurophysiological mechanisms and clinical manifestations of statodynamic disorders, the possibilities of their correction. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019;28(2):94–98. (in Russian)
16. Shtulman D.R., Levin O.S. *Neurology: Handbook of practice. Doctor. 4th ed., reprint. and additional*. M.: MEDpress-inform, 2005. (in Russian)
17. Skvortsov D.V. Stabilometry – functional diagnostics of function, musculoskeletal system and sensory system. *Functional diagnostics*. 2004;3:78–84. (in Russian)
18. Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zimin A.A., Zaitsev A.B., Yatsko K.A., Melchenko D.A., Rimkevichus A.A., Zhirova E.S., Taratukhina A.S., Rizvanova A.S., Gatina G.A., Kalinkina M.E., Piradov M.A., Berg K. Validation of the Berg Balance Scale in Russia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021;13(3):12–18. (in Russian)
19. Vinarskaya E.N., Kuuz R.A., Ronkin M.A., Firsov G.I. Investigation of the processes of interaction of afferent and efferent system synthesis in human postural activity. *Informatics and control systems*. 2010;2(24):47–49. (in Russian)



Кулеш С.Д.✉, Васильчук Л.Ф., Хоперский П.Г., Мальевская А.С.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь
Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Механическая тромбэктомия при ишемическом инсульте: современное состояние проблемы. Обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кулеш С.Д. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Васильчук Л.Ф. – сбор материала, обработка, написание текста; Хоперский П.Г. – сбор материала, обработка, написание текста; Мальевская А.С. – сбор материала, обработка, написание текста.

Подана: 07.12.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: s_kulesh@yahoo.com

Резюме

Механическая тромбэктомия является эффективным методом лечения ишемического инсульта. Многочисленные исследования, проведенные за последние годы, подтвердили ее безопасность и эффективность при лечении пациентов с окклюзией крупных сосудов переднего отдела кровообращения в течение 24 часов от начала инсульта. В 2015 году несколько крупных исследований (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT и EXTEND IA) установили превосходство механической эндоваскулярной тромбэктомии над медикаментозным лечением инсультов. В этих испытаниях пациентов отбирали на основании локализации окклюзии (проксимальная передняя окклюзия: внутренняя сонная или средняя мозговая артерия), времени от начала инсульта (раннее окно до 6 часов) и приемлемой тяжести инфаркта (совокупный балл по шкале инсультной программы Альберты (ASPECTS) ≥ 6 или объем инфаркта < 50 мл). Последующие испытания DAWN и DEFUSE 3 успешно расширили временное окно до 24 часов у надлежащим образом отобранных пациентов. Эти данные учтены в международных и национальных рекомендациях по ведению инсульта.

Ключевые слова: механическая тромбэктомия, ишемический инсульт, проксимальная окклюзия, реперфузия, тромболитическая терапия



Sergey D. Kulesh✉, Leonid F. Vasilchuk, Petr G. Khopersky, Alexandra S. Malyevskaya
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Mechanical Thrombectomy in Ischemic Stroke: Current State of the Problem. Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sergey D. Kulesh – study concept and design, editing; Leonid F. Vasilchuk – collection of material, processing, writing the text; Petr G. Khopersky – collection of material, processing, writing the text; Alexandra S. Malyevskaya – collection of material, processing, writing the text.

Submitted: 07.12.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: s_kulesh@yahoo.com

Abstract

Mechanical thrombectomy is an effective treatment for ischemic stroke. Numerous studies conducted in recent years have confirmed its safety and efficacy in the treatment of patients with occlusion of large vessels of the anterior circulation within 24 hours from the onset of a stroke. In 2015, several large studies (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT and EXTEND IA) established the superiority of mechanical endovascular thrombectomy over medical treatment of stroke. In these trials, patients were selected based on the location of the occlusion (proximal anterior occlusion: internal carotid or middle cerebral artery), time from onset of stroke (early window up to 6 hours), and acceptable infarct severity (Alberta Stroke Program (ASPECTS) cumulative score ≥ 6 or infarct volume < 50 ml). Subsequent trials of DAWN and DEFUSE 3 successfully extended the time window to 24 hours in appropriately selected patients. These data are taken into account in international and national guidelines for the management of stroke.

Keywords: mechanical thrombectomy, ischemic stroke, proximal occlusion, reperfusion, thrombolytic therapy

Инфаркт мозга (ишемический инсульт) является одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире [7]. Среди лечебных подходов с доказанной эффективностью и безопасностью при данной патологии ведущую роль играет реперфузионная терапия [10]. Для достижения этой цели в течение более 25 лет применяют внутривенную тромболитическую терапию (ТЛТ) с использованием препаратов на основе рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [20], однако лечение имеет ограничения: 4,5-часовое терапевтическое окно, множество противопоказаний, геморрагические осложнения, недостаточная эффективность при тромбозах крупных артерий – внутренней сонной артерии (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА) [21].

Одновременно с внедрением ТЛТ шла разработка механических устройств для разрушения и извлечения тромбов – развитие метода механической тромбэктомии (МТ). В 2004 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых

продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило ретривер MERCI, он состоял из нитиноловой проволоки со спиральными петлями, которая доставлялась к тромбу с помощью микрокатетерной навигации (рис. 1). Одобрение было основано на проспективном исследовании группы пациентов, которые поступили в течение 8 часов после появления симптомов и не соответствовали требованиям для ТЛТ (MERCI, Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia, механическое удаление тромбов при церебральной ишемии) [23]. Благоприятные исходы (балл по модифицированной шкале Рэнкина через 90 дней, mRS ≤ 2) чаще встречались у пациентов с успешной реканализацией по сравнению с пациентами с неудачной реканализацией (46% против 10%; относительный риск (OR) 4,4; 95% ДИ 2,1–9,3; $p < 0,0001$).

В 2007 году FDA одобрило второй класс устройств MT – реперфузионный катетер с аспирационной помпой. Это было основано на результатах одногруппового проспективного опорного исследования Penumbra, в него были включены пациенты, которые не соответствовали требованиям или были резистентны к ТЛТ, которые поступили в течение 8 часов после появления симптомов [17].

В 2013 году были опубликованы результаты трех рандомизированных контролируемых испытаний (IMS III, SYNTHESIS, MR RESCUE), которые были проведены для решения вопроса о том, приведет ли эндоваскулярное лечение как самостоятельная или дополнительная терапия к лучшим исходам по сравнению с ТЛТ у пациентов с острым ишемическим инсультом [5, 6, 14]. Несмотря на то что дизайн всех исследований несколько отличался, большинство пациентов лечили с помощью технологии первого поколения (внутриартериальная альтеплаза, ретривер MERCI, реперфузионный катетер Penumbra) с низкими показателями реканализации. Дополнительные



Рис. 1. Ретривер MERCI
Fig. 1. MERCI retriever



ограничения исследования – включение пациентов без доказанной окклюзии (отсутствие целевого хирургического поражения примерно у 8% пациентов) и с установленной зоной инфаркта (минимум спасаемой ткани). Кроме того, часто не было возможности рандомизировать всех последовательных подходящих пациентов, что, вероятно, отражало неритмичность поставок устройств для МТ. Хотя результаты были недостаточно эффективны, полученный опыт активизировал усилия по разработке второй серии исследований, сосредоточенных в первую очередь на более эффективных устройствах, соответствующем отборе пациентов и оптимизированном рабочем процессе.

Общий принцип радиального смещения тромба по всей длине к стенке сосуда с одновременным включением тромба в распорки стента привел к разработке нового класса устройств для МТ – стент-ретриверов (рис. 2), которые извлекаются из сосуда после удаления тромба без существенного повреждения сосуда и не требуют проведения последующей двойной антитромботической терапии [13]. Первоначально стент-ретриверы были исследованы на предмет частоты реканализации – степень 2 и выше по шкале TICl (thrombolysis in cerebral infarction perfusion categories [11]) в сравнении с устройствами первого поколения. Устройства Solitaire Flow Restoration и Trevo позволяли достигать реканализации значительно чаще по сравнению с ретривером MERCI (61% против 24% и 86% против 60% соответственно) [16, 22]. Учитывая результаты исследований SWIFT и TREVO 2, оба устройства были одобрены FDA в 2014 году, причем изначально для удаления тромбов, но не для достижения клинического эффекта (снижения неврологического дефицита).

Учитывая улучшенные показатели реканализации, в новой серии исследований, в основном с использованием стент-ретриверов Solitaire и Trevo, были изучены преимущества МТ по сравнению с медикаментозной терапией.

Исследование MR CLEAN (the Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands, многоцентровое рандомизированное исследование эндоваскулярного лечения острого ишемического инсульта в Нидерландах) было проведено с участием 500 пациентов, поступивших в течение 6 часов после появления симптомов, связанных с окклюзией крупной артерии передней циркуляции [4]. Пациенты были рандомизированы для получения только

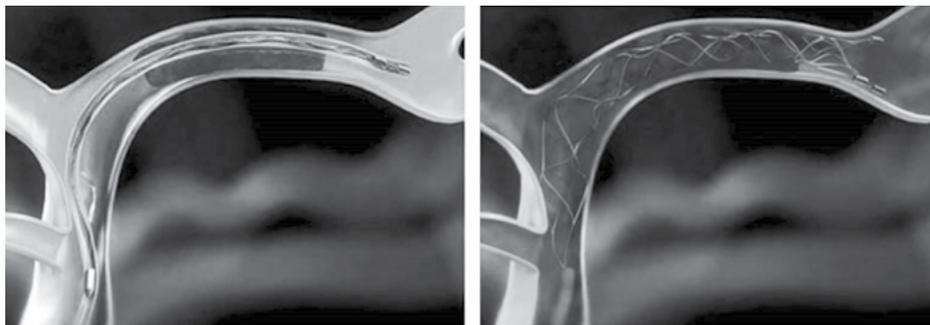


Рис. 2. Стент-ретривер
Fig. 2. Stent retriever

стандартного медикаментозного лечения (включая ТЛТ) в сравнении с дополнительной МТ. Через 24 часа у 75,4% пациентов в группе вмешательства остаточная окклюзия отсутствовала, по сравнению с 32,9% пациентов контрольной группы. Важно отметить, что первичная конечная точка mRS 0–2 через 90 дней была выше в группе лечения (32,6% против 19,1%), а последующий объем инфаркта был меньше в среднем на 19 см³ [4]. Это исследование было первым, продемонстрировавшим преимущество эндоваскулярного вмешательства по сравнению с медикаментозным лечением (включая ТЛТ).

В последующем в течение 2015 года был опубликован ряд исследований (ESCAPE [8], SWIFT PRIME, REVASCAT и EXTEND IA [13]), которые также установили превосходство эндоваскулярной тромбэктомии над медикаментозным лечением инсультов с окклюзией крупных сосудов передней циркуляции. На основе этих совокупных результатов в том же году были пересмотрены рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации по борьбе с инсультом (AHA/ASA) [18] и предложены рекомендации класса I уровня А о применении ТЛТ и МТ со стент-ретривером для пациентов без предшествующего ограничения жизнедеятельности (mRS 0–1) и началом лечения в течение 6 часов после инвалидизирующего инсульта (NIHSS ≥ 6) вследствие проксимальной окклюзии передней циркуляции (внутренняя сонная артерия, сегмент 1 СМА) без ранних признаков выраженной ишемии на КТ по шкале инсультной программы Альберты [3] (ASPECTS ≥ 6).

Дальнейшие исследования подтвердили эффективность и безопасность МТ с использованием стент-ретриверов и несколько расширили показания для ее проведения. Среди текущих международных рекомендаций наиболее известными являются рекомендации AHA/ASA 2019 года, в которых методу МТ посвящен раздел 3.7 [19]. Класс (сила) рекомендаций и уровень (качество) доказанности указаны в соответствии с Системой классификации рекомендаций по клинической практике [9].

Согласно данному документу пациенты с ишемическим инсультом, поступившие в стационар в период «раннего временного окна», должны быть подвергнуты механической тромбэктомии со стент-ретривером, если они соответствуют всем следующим критериям (класс рекомендаций I, уровень доказанности А): 1) доинсультная оценка mRS от 0 до 1; 2) причинная окклюзия внутренней сонной артерии или сегмента 1 СМА (M1); 3) возраст ≥ 18 лет; 4) оценка NIHSS ≥ 6 ; 5) количество баллов по шкале ASPECTS ≥ 6 ; 6) лечение можно начинать (пункция артерии) в течение 6 часов после появления симптомов. При этом прямая аспирационная тромбэктомия как механическая тромбэктомия первой линии рекомендуется как не менее эффективная, чем МТ со стент-ретривером, у пациентов, отвечающих всем указанным выше критериям (класс I, уровень B-R). Также указано, что, несмотря на недостаточное количество доказательств, использование механической тромбэктомии со стент-ретриверами может быть целесообразным для тщательно отобранных пациентов, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после появления симптомов и у которых имеется окклюзия M2 сегмента или части сегмента M3 СМА (класс IIb, уровень B-R). Кроме того, несмотря на недостаточное количество доказательств, использование механической тромбэктомии со стент-ретриверами может быть целесообразным у пациентов с причинной окклюзией внутренней сонной артерии или проксимального отдела СМА (M1), у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после появления симптомов и у которых доинсультный



балл по шкале mRS >1, балл по шкале ASPECTS <6 или оценка по шкале NIHSS <6 (класс IIb, уровень B-R). Хотя преимущества неясны, использование механической тромбэктомии со стент-ретриверами может быть целесообразным для тщательно отобранных пациентов, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после появления симптомов и у которых имеется окклюзия передних мозговых артерий, позвоночных артерий, базилярной артерии или задних мозговых артерий (класс IIb, уровень C-LD) [19].

Пациенты с ишемическим инсультом, поступившие в стационар в период «позднего временного окна» (6–24 часа), разделяются на 2 категории. В течение 6–16 часов после начала симптомов у отдельных пациентов, у которых имеется окклюзия крупной артерии передней циркуляции и которые соответствуют критериям приемлемости DAWN (несоответствие клиники размеру ядра инфаркта мозга) [15] или DEFUSE 3 (начальный размер инфаркта менее 70 мл и отношение объема пенумбры к объему инфаркта 1,8 и более) [1], рекомендуется механическая тромбэктомия (класс I, уровень A). В течение 16–24 часов после начала симптомов у отдельных пациентов, у которых имеется окклюзия крупной артерии передней циркуляции и которые соответствуют другим критериям приемлемости DAWN, целесообразна механическая тромбэктомия (класс IIa, уровень B-R).

По технике проведения МТ в рекомендациях АНА/АSА 2019 года указано, что использование стент-ретриверов предпочтительнее устройства для механического удаления МЕРСІ; технической целью процедуры тромбэктомии должна быть реперфузия до степени mTICI 2b/3 [2], чтобы максимизировать вероятность хорошего функционального клинического результата; для обеспечения положительного эффекта реперфузию до степени 2b/3 по шкале mTICI следует проводить как можно раньше в рамках терапевтического окна (класс I, уровень A). Кроме того, указано, что лечение тандемных окклюзий (как экстракраниальных, так и интракраниальных) при выполнении механической тромбэктомии может быть целесообразным, а использование спасательных технических вспомогательных средств, включая внутриартериальный фибринолиз, может быть целесообразным для достижения ангиографических результатов степени 2b/3 по шкале mTICI (класс IIb, уровень B-R) [19].

Проведенные многоцентровые рандомизированные клинические испытания являются также основой Российских клинических рекомендаций «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» [12], которые содержат раздел «Механическая реканализация с применением эндоваскулярных устройств» и регулярно обновляются после появления новых доказанных результатов.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что механическая тромбэктомия, выполненная в специализированных центрах, улучшает функциональную независимость пациентов с острым ишемическим инсультом по сравнению с медикаментозной терапией. Применение этого эффективного лечения у всех имеющих показания пациентов требует тщательного планирования и разработки протоколов для обеспечения быстрой оценки пациентов в центрах, где может быть предложена механическая тромбэктомия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S., McTaggart R.A., Torbey M.T. (2018) Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, pp. 708–718.
2. Almekhlafi M.A., Mishra S., Desai J.A., Nambiar V., Volny O., Goel A., Eesa M., Demchuk A.M. (2014) Not all "successful" angiographic reperfusion patients are an equal validation of a modified TIC1 scoring system. *Interv. Neuroradiol.*, vol. 20, pp. 21–27.
3. Barber P.A., Demchuk A.M., Zhang J., Buchan A.M. (2000) Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*, vol. 355, pp. 1670–1674.
4. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D., van den Berg L.A., Lingsma H.F., Yoo A.J., Schonewille W.J., Vos J.A. (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, pp. 11–20.
5. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M., Yeatts S.D., Khatri P., Hill M.D., Jauch E.C., Jovin T.G. (2013) Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, pp. 893–903.
6. Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M., Sgoifo A., Ponzio M., Sterzi R., Boccardi E.; SYNTHESIS Expansion Investigators (2013) Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, pp. 904–913.
7. Feske S.K. (2021) Ischemic stroke. *Am. J. Med.*, vol. 134, pp. 1457–1464.
8. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L., Thornton J., Roy D., Jovin T.G. (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, pp. 1019–1030.
9. Halperin J.L., Levine G.N., Al-Khatib S.M., Birtcher K.K., Bozkurt B., Brindis R.G., Cigarroa J.E., Curtis L.H. (2016) Further evolution of the ACC/AHA Clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*, vol. 133, pp. 1426–1428.
10. Herpich F., Rincon F. (2020) Management of acute ischemic stroke. *Crit. Care Med.*, vol. 48, pp. 1654–1663.
11. Higashida R.T., Furlan A.J., Roberts H., Tomsick T., Connors B., Barr J., Dillon W., Warach S. (2003) Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*, vol. 34, e109–e137.
12. *Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: clinical guidelines*. Moscow, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2. (accessed 14 November 2022).
13. Jadhav A.P., Desai S.M., Jovin T.G. (2021) Indications for mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: current guidelines and beyond. *Neurology*, vol. 97 (20 Suppl. 2), pp. 126–136.
14. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J., Alger J.R., Nenov V., Ajani Z., Feng L., Meyer B.C. (2013) A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, pp. 914–923.
15. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuva P., Yavagal D.R., Ribo M. (2018) Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, pp. 11–21.
16. Nogueira R.G., Lutsep H.L., Gupta R., Jovin T.G., Albers G.W., Walker G.A., Liebeskind D.S., Smith W.S.; TREVO 2 Trialists (2012) Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*, vol. 380, pp. 1231–1240.
17. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators (2009) The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*, vol. 40, pp. 2761–2768.
18. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J., Coffey C.S., Hoh B.L., Jauch E.C., Johnston K.C., Johnston S.C. (2015) 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*, vol. 46, pp. 3020–3035.
19. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M. (2019) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, vol. 50, e344–e418.
20. Psychogios K., Tsvigoulis G. (2022) Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: why not? *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 35, pp. 10–17.
21. Saver J.L., Adeoye O. (2021) Intravenous thrombolysis before endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke. *JAMA*, vol. 325, pp. 229–231.
22. Saver J.L., Jahan R., Levy E.I., Jovin T.G., Baxter B., Nogueira R.G., Clark W., Budzik R. (2012) Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*, vol. 380, pp. 1241–1249.
23. Smith W.S., Sung G., Starkman S., Saver J.L., Kidwell C.S., Gobin Y.P., Lutsep H.L., Nesbit G.M. (2005) MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*, vol. 36, pp. 1432–1438.



<https://doi.org/10.34883/Pl.2022.12.4.036>
УДК 616.-009.7-616-009.26



Марьенко И.П.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Современный взгляд на проблему диагностики и лечения вестибулярной мигрени

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 15.11.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: iramaryenko@gmail.com

Резюме

Головокружение и головная боль являются одними из самых распространенных жалоб в практике врачей различных специальностей. МКГБ-3, 2018 г., выделяет А1.6.6 Вестибулярную мигрень и эпизодические синдромы, которые могут быть связаны с мигренью. Патофизиология головокружения представлена дисфункцией вестибулярной и слуховой коры, вовлечением в процесс распространяющейся корковой депрессии вестибулярных ядер, тригеминальной системы и таламокортикальных путей, структур внутреннего уха. Представлен дифференциальный диагноз вестибулярной мигрени с заболеваниями внутреннего уха. Купируют вестибулярную мигрень противомигренозными средствами и вестибулярными супрессантами. Профилактическая терапия включает антидепрессанты и антиконвульсанты, вестибулярную реабилитацию и психотерапию.

Ключевые слова: вестибулярная мигрень, головокружение, вестибулярная дисфункция, патофизиология, классификация, лечение

Iryna P. Maryenko

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Modern View on the Problem of Diagnosis and Treatment of Vestibular Migraine

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 15.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: iramaryenko@gmail.com

Abstract

Vertigo and headache are the most common complaints in the doctors practice of various specialties. ICHA-3, 2018 identifies 1.6.6 vestibular migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine. The pathophysiology of vertigo is represented by

dysfunction of the vestibular and auditory cortex, involvement in the process of spreading cortical depression of the vestibular nuclei, trigeminal system and thalamocortical pathways, structures of the inner ear. The differential diagnosis of vestibular migraine with diseases of the inner ear is presented. Vestibular migraine is stopped with antimigrainous agents and vestibular suppressants. Preventive therapy includes antidepressants and anticonvulsants, vestibular rehabilitation and psychotherapy.

Keywords: vestibular migraine, vertigo, vestibular dysfunction, pathophysiology, classification, treatment

■ ВЕДЕНИЕ

Большое количество пациентов с мигренью могут жаловаться на головокружение и признаки вестибулярной дисфункции (ВД). Вестибулярное головокружение при мигрени впервые было описано R. Slater в 1979 г. [23]. ВД при мигрени описывалась различными терминами: «доброкачественное рецидивирующее головокружение у взрослых», «мигрень-ассоциированное головокружение» и «мигренозная вестибулопатия» [4, 5].

Проявления мигрень-ассоциированного головокружения переменны и наиболее часто представлены эпизодами системного головокружения длительностью от нескольких минут до нескольких часов, нередко сопровождающимися шумом и заложенностью в ушах, тошнотой, рвотой, фото- и фонофобией, и встречаются приблизительно в 1–3% случаев [1, 2], по другим данным – у 10–30% пациентов с мигренью [3, 4, 6, 25]. Трудности выделения критериев именно мигренозного головокружения обусловлены тем, что у пациентов с мигренью достоверно чаще диагностируются такие заболевания, как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) и болезнь Меньера [23, 24], а также цервикогенное головокружение – до 30% случаев [26]. Был исследован вклад синдрома гиперактивности преддверно-улиткового нерва в структуру мигренозной ауры, получены результаты, подтверждающие, что в 15% случаев мигрени с головокружением выявлены признаки ВД, обусловленной деформацией преддверно-улиткового нерва при патологическом воздействии на него прилежащей артерии [22].

■ КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно современной МКГБ, 2018 г., в настоящее время выделяют:

A1.6.6 Вестибулярная мигрень (ВМ) и эпизодические синдромы, которые могут быть связаны с мигренью: 1.6.2 Доброкачественное пароксизмальное головокружение [6].

Диагностические критерии вестибулярной мигрени [6]:

- A. Не менее пяти эпизодов, соответствующих критериям C и D.
- B. Наличие в анамнезе типичных приступов мигрени без ауры или мигрени с аурой.
- C. Вестибулярные симптомы умеренной или выраженной интенсивности продолжительностью от 5 минут до 72 часов.
- D. Не менее половины эпизодов связаны с хотя бы с одним из следующих трех мигренозных особенностей:



1. Головная боль по крайней мере с двумя из следующих четырех характеристик:
 - a. одностороннее расположение;
 - b. пульсирующий характер;
 - c. средняя или тяжелая степень;
 - d. ухудшение при обычной физической нагрузке.
2. Фотофобия и фонофобия.
3. Зрительная аура.
- Е. Симптомы не обусловлены другим расстройством, включенным в МКГБ, 2018 г., и не выявлено другое вестибулярное расстройство.

Для описания симптомов ВМ используются определения разработанной обществом Барани Международной классификации нарушений вестибулярного аппарата. Согласно данной классификации головокружения (vertigo), внутреннее головокружение – это ощущение мнимого самодвижения или ощущение искаженного движения во время нормального движения головы. Термин включает в себя ложные ощущения вращения (головокружение с вращением), а также другие ложные ощущения, такие как покачивание, наклон, подпрыгивание, подпрыгивание или скольжение образа (головокружение без вращения). Ключевым является выделение спонтанного системного (несистемного) головокружения (головокружение, которое возникает без явного спускового механизма) и провокационного системного (несистемного) головокружения (головокружение, которое возникает под воздействием «очевидного» триггера, наличие «очевидного» триггера требует соотнесения во времени между стимулом триггера и развитием головокружения) [7].

К вестибулярной мигрени относятся следующие проявления ВД:

- спонтанное головокружение: спонтанное системное внутреннее головокружение (ложное ощущение собственного движения), системное головокружение (ложное ощущение, что визуальное окружение вращается или течет);
- провокационное головокружение: позиционное головокружение, возникающее после смены положения головы; зрительно индуцированное головокружение, спровоцированное движущимися зрительными стимулами; головокружение, вызванное движением головы, возникающее во время движения головы, иногда с тошнотой, ощущением нарушенной пространственной ориентировки.

Другие формы головокружения в настоящее время не включены в диагностические симптомы ВМ.

Продолжительность приступов ВМ переменна, однако ядро приступа ВМ редко превышает 72 часа. Выделяют умеренные и тяжелые симптомы ВД во время приступа ВМ. ВД умеренной степени не ограничивает повседневную деятельность, тяжелая ВД, которая значительно ограничивает повседневную активность пациента и не может быть продолжена из-за головокружения и вестибуловегетативных симптомов.

■ ДИАГНОСТИКА

Анализ анамнеза жизни и заболевания, неврологический осмотр и осмотр оториноларинголога должны быть направлены на дифференциальный диагноз приступа ВМ и другого вестибулярного нарушения, а также сопутствующего коморбидного состояния.

Для выявления типичных для мигрени характеристик, указанных в МКГБ-3, 2018 г., опрос пациента следует проводить по следующему алгоритму: частота приступов головной боли (ГБ), наличие ГБ средней или значительной интенсивности

(более 7 баллов по Визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ)) продолжительностью 4–72 часа, указание на одностороннюю лобно-височную или теменную локализацию ГБ, пульсирующий характер ГБ, ухудшение ГБ от обычной физической активности, наличие типичных симптомов, сопровождающих ГБ, – тошнота и/или рвота, фото- и фонофобия, а также выявление признаков ауры (обратимых локальных неврологических симптомов, постепенно нарастающих в течение 5–20 минут до начала ГБ и имеющих продолжительность не более 60 минут), наличие после окончания аур короткого «светлого» промежутка (3–10 мин.), за которым следует приступ ГБ.

Выявление жалоб на головокружение и определение его характеристик также основаны на определенном алгоритме опроса пациента, включающем следующие вопросы: в какие моменты времени возникает головокружение; длительность приступа; чем провоцируется (изменение атмосферного давления, эмоциональное или физическое напряжение, предменструальный период); какими симптомами (тошнота, шум в ушах, снижение слуха, повышение артериального давления, потоотделение, головная боль, падения и т. д.) сопровождается; какие лекарственные средства принимает пациент; наличие сопутствующих заболеваний; не предшествовали ли головокружению падения, травмы головы и шеи.

Такие преходящие слуховые симптомы, как тошнота, рвота, прострация и склонность к укачиванию, могут быть ассоциированными с ВМ. Однако поскольку они также возникают при ВД и другой этиологии, они не включены в диагностические критерии ВМ. Хотя о головокружении сообщают более 60% пациентов с мигренью со стволовой аурой, МКГБ-3, 2018 г., требует наличия в приступе по крайней мере двух стволых симптомов в дополнение к зрительным: сенсорных или дисфагических (дисфагических) нарушений для этого установления этого диагноза. Следовательно, А1.6.6 Вестибулярная мигрень и 1.2.2 Мигрень со стволовой аурой не являются синонимами.

Особое место занимает диагностика эпизодического доброкачественного пароксизмального головокружения, связанного с мигренью (1.6.2). Диагностические критерии [6]:

- А. Не менее пяти приступов, соответствующих критериям В и С.
- В. Головокружение, возникающее без предупреждения, максимальное вначале и спонтанно разрешающееся через несколько минут или часов без потери сознания.
- С. Наличие по крайней мере одного из следующих пяти сопутствующих симптомов или признаков: нистагм, атаксия, рвота, бледность, тревога (страх).
- Д. Нормальное неврологическое обследование, отсутствие аудиометрических и вестибулярных нарушений между приступами.
- Е. Не связано с другим расстройством. В частности, опухоли задней черепной ямки, судороги и вестибулярные расстройства другой этиологии должны быть исключены.

Взаимосвязь между 1.6.2 Доброкачественное пароксизмальное головокружение и А1.6.6 Вестибулярная мигрень требует дальнейшего изучения. В то время как ВМ может начаться в любом возрасте, МКГБ-3, 2018 г., специально выделяет только доброкачественное пароксизмальное головокружение именно в детском возрасте [8]. Доброкачественное пароксизмальное головокружение у детей считается одним из синдромов-предшественников мигрени.



■ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МИГРЕНИ

Патофизиология ВМ до конца не изучена. Считают, дисфункция вестибулярной коры может обуславливать головокружение, а шум и гиперacusия могут возникнуть в слуховой коре при эпизоде ВМ. Рассогласование в переработке афферентной вестибулярной, проприоцептивной и визуальной афферентации в нижней парietальной доле теменной коры приводит к развитию ВД центрального типа и атаксии во время приступа ВМ [9].

Имеются данные о возможном вовлечении в распространяющуюся корковую депрессию (РКД) при эпизоде мигрени вестибулярных ядер, тригеминальной системы и таламокортикальных путей, что может проявляться вестибулярной аурой [10–12]. Предполагают, что при ВМ посредством нейротрансмиттерных нарушений механизм, сходный с РКД и нейрогенным воспалением, может реализовываться не только в пределах мозгового ствола, но и в структурах внутреннего уха, основным проявлением дисфункции которого является системное головокружение [13].

Позиционное головокружение, возникающее при ВМ, объясняют гормоноподобным действием кальцитонин-подобного пептида и других нейропептидов, серотонина, проникающих во внеклеточную жидкость, приводящих к экстравазации плазмы во внутреннем ухе, а именно в верхушечной части спирального ганглия, стержне улитки и лабиринтной части преддверно-вестибулярного нерва с развитием дисфункции внутреннего уха и системного головокружения и гиперacusии при эпизоде мигрени [14].

Ряд исследований установил взаимосвязь между концентрацией магния в сыворотке и ВМ. Магний связан с синтезом и высвобождением 5-гидрокситриптамина (5-НТ), пептида, родственного гену кальцитонина (CGRP), катехоламина, норадреналина и гистамина. Дефицит магния способствует изменению активности NMDA-рецепторов, распространению корковой депрессии, гиперагрегации тромбоцитов, а также влияет на функции серотониновых рецепторов и метаболизм многих нейромедиаторов. Кроме того, магний может значительно ингибировать сосудосуживающую активность катехоламинов, гистамина и других нейротрансмиттеров, играющих важную роль в развитии ВМ [15].

■ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика ВД при ВМ должна проводиться с аутоиммунными заболеваниями внутреннего уха и ЦНС (двухстороннее поражение, сочетание с кожными проявлениями, нарушениями зрения, суставной патологией), ДППГ (короткие приступы без слуховых симптомов и ГБ), острое нарушение мозгового кровообращения (головокружение сочетается с нарушением зрения и двоением, нарушение сознания, дисфагия, дизартрия, атаксия и др. очаговые симптомы), вестибулярный нейронит (длительный приступ головокружения 24–72 ч., но неповторяющийся, слух не страдает), невринома (шваннома) преддверно-улиткового нерва (характерно постепенное нарастание слуховых симптомов, головная боль, признаки лицевой невропатии присоединяются в развернутой стадии заболевания).

В ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» проведена научно-исследовательская работа (НИР) «Оценить семиотику и патогенетические механизмы формирования вестибулярной дисфункции у пациентов с мигренью». В ходе НИР было обследовано около 60 пациентов (52 женщины и 8 мужчин, средний возраст – $37,5 \pm 18,2$ года) с мигренью, соответствующей критериям МКГБ-3, 2018 г. Головную боль оценивали по опроснику PainDETECT, головокружение определяли по данным анамнеза, качество жизни (КЖ) анализировали по данным опросника SF-36. Спонтанный и провокационный нистагм регистрировали методом электронистагмографии (Статокин, РФ). У пациентов с мигренью с аурой преобладали жалобы на головокружение 64% ($\chi^2=7,29$, $p=0,007$) и нарушение равновесия в 25,6% случаев ($\chi^2=4,61$, $p=0,03$) по сравнению с пациентами с мигренью без ауры. Спонтанное системное головокружение выявлено в 2 (3,3%) случаях, провокационное системное головокружение при повороте головы – 15 (25,0%), спонтанное несистемное головокружение – 10 (16,6%). Достоверно чаще выявлялись вестибуловегетативные пароксизмы – 25 (41,7%) случаев, пароксизмы позиционного системного головокружения при поворотах головы и туловища в постели – 20 (33,3%) ($p<0,05$). Более чем в 50% случаев отмечалось сочетание нескольких видов головокружения у одного пациента. В период субкомпенсации спонтанный нистагм в группе не регистрировался. Провокационный нистагм при пробе Дикса – Холлпайка регистрировался в 35 (58,3%) случаях. Анализ показателей опросника PainDETECT позволил выявить у 40 (66,7%) пациентов высокую вероятность развития невропатического компонента боли (19–41 балл) ($\chi^2=27,25$, $p=0,00001$), у 6 (10%) пациентов установлено возможное наличие невропатического компонента боли. У пациентов с установленной ВД при мигрени зафиксированы показатели физического компонента здоровья (ФКЗ) 39,0 [41,0; 38,0] балла и психологического компонента здоровья (ПКЗ) 38,0 [30,0; 39,0] балла, которые характеризуют пониженные показатели КЖ (21–40 баллов) и обусловлены значимым снижением по шкале интенсивности боли (ИБ) до 41,0 [22,0; 55,0] балла ($p=0,0001$) [21].

Совместно с научно-исследовательской лабораторией Белорусской медицинской академии последипломного образования были проведены молекулярно-генетические исследования данной группы пациентов. Исследование функционального полиморфизма 5-HTTLPR у пациентов с мигренью позволило установить, что в основе формирования мигрени без ауры и мигрени с аурой лежат различные генетически опосредованные факторы. Установлено, что генотип S/S гена 5-HTTPR ассоциирован с развитием мигрени с аурой (χ^2 , $p=0,011$ и $p=0,008$ соответственно). Характерной генетической особенностью мигрени без ауры является выявление генотипа L/L гена 5-HTTPR (χ^2 , $p=0,025$ и $p=0,041$ соответственно). Данный полиморфизм транскрипции 5-HTTLPR может обуславливать преобладание нарушения равновесия и головокружения у пациентов с мигренью с аурой, а также оказывать влияние на различающийся ответ на препараты агонистов 5-НТ, такие как триптаны. Выявление A-аллеля, а также GA-генотипа полиморфизма G29A гена транспортера серотонина SLC6A4 увеличивает вероятность развития хронизации заболевания в 1,393 и 1,235 раза соответственно, а выявление AA-генотипа является абсолютным фактором риска развития хронизации мигрени; выявление



G-аллеля, а также GG-генотипа полиморфизма rs7793277 гена препротахикинина TAC1 увеличивает вероятность развития хронической мигрени в 1,353 и 1,395 раза соответственно [20].

■ ЛЕЧЕНИЕ

При установлении достоверного диагноза ВМ для купирования приступа ВМ рекомендуется использовать противомигренозные лекарственные средства и вестибулярные супрессанты.

Рекомендуется применять средства, купирующие острое головокружение за счет блокирования афферентной импульсации раздраженного лабиринта:

1. Подкожное введение раствора атропина (1 мл 0,1%-го р-ра) или раствора платифиллина (1 мл 0,2%-го р-ра). Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств III) [18].
2. Рекомендуется использование в первые 2–3 суток вестибулярных блокаторов центрального действия, а именно Н1-блокаторов, проникающих через гематоэнцефалический барьер: внутрь дименгидринат (50–100 мг 2–3 раза в сутки), дифенгидрамин (25–50 мг внутрь 3–4 раза в сутки или 10–50 мг внутримышечно), меклозин (25–100 мг/сут в виде таблеток для разжевывания). Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств III) [18].
3. Возможно использование средств, обладающих седативным эффектом, в первые сутки приступа головокружения: сублингвально лоразепам 1 мг; раствор диазепам 10 мг (2,0) в/м. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств III) [18].
4. Возможно использование противорвотных препаратов: внутрь метоклопрамид 10 мг, ректально тизитилперазин (торекан), внутрь домперидон (мотилиум) [18].

При этом их эффективность в отношении головокружения в свою очередь является доказательством мигренозной природы головокружения [16].

Профилактическая терапия показана в случае возникновении частых (четырёх и более в месяц) и сильных приступов ВМ.

В качестве лекарственных средств используют β -адреноблокаторы (пропранолол 80–240 мг, метопролол 50–200 мг, бисопролол 5–10 мг), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (пароксетин, венлафаксин и др.) и антагонисты кальция (верапамил). Кроме того, применяют вальпроаты (500 мг/сут), левитерацетам (500 мг/сут) и топирамат (25–100 мг/сут). Имеются данные об эффективности у пациентов преимущественно с жалобами на головокружение с типичной аурой, но без повторяющейся мигренозной головной боли использования ламотриджина в дозе 25–100 мг в день 3–6 мес. [17]. Рандомизированное двойное слепое исследование 2018 г. продемонстрировало эффективность прегабалина для профилактики мигрени после первого месяца лечения [19]. Несвоевременная диагностика ВД при мигрени, полипрагмазия с использованием лекарственных средств, разработанных для лечения других заболеваний (эпилепсия, депрессия, болезни сердца), по мнению экспертов, нередко не удовлетворяют потребности пациентов из-за недостаточной эффективности и плохой переносимости. Как следствие, пациенты

демонстрируют низкую приверженность к назначенному лечению: до 80% пациентов с мигренью перестают принимать прописанные лекарственные средства в течение года после начала терапии.

■ КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Среди коморбидных нарушений у пациентов с ВМ ведущее место занимают эмоционально-аффективные расстройства. Частыми жалобами являются повышенная тревожность, сниженный фон настроения, тоска. Степень тревожных и депрессивных расстройств может варьировать от легкой до тяжелой. Пациенты могут предъявлять жалобы на снижение внимания, общую слабость, сердцебиение, нехватку воздуха, нарушение сна, постоянное ощущение покачивания или шаткости, несистемного головокружения более 3 мес. и до 15 дней в месяц или ежедневно, отмечать усиление симптомов в вертикальном положении и при воздействии факторов внешней среды (открытое пространство, транспорт), что приводит к избеганию пациентом указанных факторов, снижает двигательную активность. Таким образом, своевременное выявление ВД, правильное и эффективное купирование приступа ВМ актуальны для профилактики хронизации мигрени, развития тревоги и депрессии, а также постоянного постурального перцептивного головокружения. Доказана эффективность современных селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в лечении как тревоги, так и депрессии, что позволяет широко их использовать для коррекции психоэмоциональных нарушений при ВМ. Одним из препаратов с наиболее широким спектром эффективности в отношении различных проявлений тревожных расстройств и депрессии является пароксетин. Исследование, проведенное в Республике Беларусь с участием 846 пациентов, показало, что пароксетин (Рексетин) одинаково эффективно уменьшает симптомы тревоги и депрессии у пациентов с различной симптоматикой, имеет благоприятный профиль переносимости и хороший комплайенс [27].

В ближайшее время после купирования приступа ВМ необходимо направить усилия на восстановление вестибулярной функции с применением вестибулярной реабилитации в совокупности с рациональной и когнитивно-поведенческой психотерапией и лекарственными средствами, улучшающими вестибулярную компенсацию. С этой целью возможно применение препаратов, которые увеличивают уровень нейротрофического фактора BDNF в головном мозге, что способствует увеличению нейропластичности и формированию специфической памяти. Так, применение винпоцетина (Кавинтона) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией привело к увеличению экспрессии BDNF, а также уменьшению выраженности головокружения, улучшению двигательной активности пациентов и их отношения к лечению [28].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на проведенные ранее эпидемиологические исследования, доказывающие взаимосвязь мигрени и головокружения, выделение в МКБ-11 нозологической формы вестибулярной мигрени как самостоятельного заболевания, данные о частоте и представленности различных типов головокружения у пациентов с мигренью, данные о частоте ВМ в популяции, эффективности лечения ВМ противомигренозными



лекарственными средствами крайне разноречивы, что затрудняет своевременную диагностику данной патологии. Подробный сбор анамнеза заболевания, анализ дневника ГБ и сопутствующих симптомов, отмеченных пациентом, эффективны в объективизации признаков и мигрени, и ВД.

Проведенное в РНПЦ неврологии и нейрохирургии НИР продемонстрировало, что включение в обследование пациентов с мигренью вестибулярного тестирования позволяет и в период субкомпенсации объективизировать ВД, своевременно производить коррекцию выявленной ВД и профилактику вестибулярных нарушений в дальнейшем, предотвратить хронизацию мигрени и развитие сопутствующих психоэмоциональных нарушений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Udagatti V.D., Dinesh Kumar R. Migraine Related Vertigo. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 69(4):563–567. DOI: 10.1007/s12070-017-1101-x.
2. Zamergrad M.V. Migraine-associated vertigo. *Medical advice.* 2013;4:24–28. (In Russian)
3. Sorokina N.D. Neurophysiological approaches to the diagnosis and treatment of vestibular disorders in migraine and epilepsy. *Journal of Neurology and Psychiatry.* S.S. Korsakova. 2019;119(6):128–136. Available at: <https://doi.org/10.1171/16/jneuro2019119061128>. (In Russian)
4. Kamchatnov P.R. Dizziness in the practice of a neurologist. *Russian medical journal.* 2005;13(12):824–827. (In Russian)
5. Li A.V. Vestibular migraine: diagnosis and optimization of therapy. *Journal of Neurology and Psychiatry.* S.S. Korsakova. 2017;117(8):59–66. (In Russian)
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
7. Bisdorff A. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J. of Vestib. Res.* 2009;19(1–2). DOI: 10.3233/VES-2009-0343.
8. Brevern M. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria consensus document of the Committee for the Classification of vestibular disorders of the Bárány Society. *Acta Otorinolaringol. Esp.* 2017;68(6):349–360.
9. Demarquay G., Ducros A., Montavont A., Manguiere F. Migraine with brainstem aura: Why not a cortical origin? *Cephalalgia.* 2018;38(10):1687–1695. DOI: 10.1177/0333102417738251. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29073774.
10. Hadjikhani N., Sanchez Del Rio M., Wu O. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2001;98:4687–4692.
11. Olesen J., Larsen B., Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann. Neurol.* 1981;9:344–352.
12. Woods R.P., Iacoboni M., Mazziotta J.C. Brief report: Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N. Engl. J. Med.* 1994;331:1689–1692.
13. Cohen J.M., Bigal M.E., Newman L.C. Migraine and vestibular symptoms –identifying clinical features that predict "vestibular migraine". *Headache.* 2011;51(9):1393–7.
14. Kirkim G., Mutlu B. Comparison of Audiological Findings in Patients with Vestibular Migraine and Migraine. *Turk Arch Otorinolaringol.* 2017;55:158–61. Available at: <https://cms.galenos.com.tr/>.
15. Akarachkova E.S. The role of magnesium in the pathogenesis of headache in children and adolescents. *Pediatric pharmacology.* 2013;10(2):57–62. Available at: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i2.645>. (In Russian)
16. Ivanova T.A. Vestibular migraine. *Pharmateka.* 2015;19:8–14. (In Russian)
17. Burch R.C. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache.* 2022;62(1):111–112. DOI: 10.1111/head.14245
18. Zajceva O.V., Lilenko S.V., Svistushkin V.M., Morozova S.V., Kirichenko I.M. Vertigo (peripheral). Clinical guidelines. *National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Ministry of Health of the Russian Federation.* 2016. Available at: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/golovokruzhenie-erifericheskoe_13983/
19. Hesami O., Shams M.R., Ayazkhoo L. Comparison of pregabalin and sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized double-blinded study. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2018;17(2):783–789.
20. Kostyuk S.A., Poluyan O.S., Mar'enko I.P., Lihachev S.A. Functional polymorphism of 5-HTTLPR-serotonin as a risk factor for the development of migraine with aura. *BSMU is at the forefront of medical science and practice.* 2019;9:334–338. (In Russian)
21. Mar'enko I.P., Lihachev S.A., Gleb O.V. Vestibular dysfunction in migraine: neurophysiological patterns. *Actual problems of neurology and neurosurgery: rec. Sat. scientific tr.* 2020;23:297–311. (In Russian)
22. Mar'enko I.P., Lihachev S.A. The value of objective indicators of vestibulometry with functional tests in the assessment of vestibular dysfunction in migraine. *Science and practice in otorhinolaryngology: materials of the XVI Ros. congr. otorhinolaryngologists.* Moscow; 2017. (In Russian)
23. Bronstein A.M., Lempert T. Dizziness: a practical approach to diagnosis and management. *Cambridge University Press.* 2007;83–91.
24. Sadoha K.A. Migraine and dizziness. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe.* 2013;17(1):71–79. (In Russian)
25. Lempert T., Neuhauser H. Epidemiology and clinical aspect of migraine-associated dizziness. *J Vest Res.* 2004;14:180.
26. Brandt T., Huppert D. A new type of cervical vertigo: head motion-induced spells in acute neck pain. *Neurology.* 2016; 86:1–3.
27. Kirpichenko A. A. Established practice for the use of paroxetine in the treatment of patients with mood disorders. *Medical news.* 2016;2:43–47. (In Russian)
28. Zhivolupov S.A., Samarcev I.N., Yakovlev E.V., Butakova Yu.S., Bodrova T.V. Evaluation of the effectiveness of vinpocetine (Cavinton Comforte) in the treatment of dizziness in patients with dyscirculatory encephalopathy by the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood plasma. *Clinical pharmacology and therapy.* 2016;25(1):49–54. (In Russian)



Венегас К.Ф. ✉, Збанок И.Ю., Забродец Г.В., Соловьева А.Ю., Талабаев М.В.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Спастический синдром при ДЦП. Обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Венегас К.Ф. – концепция, редактирование, обзор литературы, написание статьи; Збанок И.Ю. – обзор литературы, написание статьи; Забродец Г.В. – редактирование; Соловьева А.Ю. – редактирование; Талабаев М.В. – концепция, редактирование, написание статьи.

Подана: 07.12.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: kevin_vhb@hotmail.com

Резюме

В статье представлен обзор современных знаний о патофизиологических механизмах развития спастичности и механизмах структурных изменений в спастичных мышцах при детском церебральном параличе (ДЦП). Одним из механизмов спастичности при ДЦП является дисбаланс между возбуждающими и тормозящими импульсами с относительным дефицитом ГАМК в спинном мозге из-за повреждения развивающегося головного мозга, что приводит к нарушению нейрорегуляции в центральной нервной системе (ЦНС). Было обнаружено, что повышенный мышечный тонус приводит непосредственно к структурным изменениям в самой мышце, нарушению ее взаимодействия с другими мышцами, искажению биомеханики движения. В результате постоянной нейрональной стимуляции мышц при спастичных формах ДЦП происходит увеличение процентного содержания волокон первого (медленного) типа с соответствующими характеристиками. В комплексе все эти процессы вызывают фундаментальную перестройку мышечно-суставного взаимоотношения, нарушение двигательных паттернов.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, патофизиологические механизмы, спастический синдром, нарушение двигательного развития, спастичность мышц



Kevin F. Venegas✉, Iryna Y. Zbanok, Gleb V. Zabrodets, Hanna Y. Salauyeva, Mikle V. Talabaev
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Spastic Syndrome in Cerebral Palsy. Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kevin F. Venegas – article concept, editing, literature review, writing an article; Iryna Y. Zbanok – literature review, writing an article; Gleb V. Zabrodets – editing; Hanna Y. Salauyeva – editing; Mikle V. Talabaev – article concept, editing, writing an article.

Submitted: 07.12.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: kevin_vhb@hotmail.com

Abstract

The article presents an overview of current knowledge about the pathophysiological development of spasticity and the mechanisms of structural changes in spastic muscles in cerebral palsy (CP). One of the mechanisms of spasticity in cerebral palsy is an imbalance between excitatory and inhibitory impulses corresponding the deficiency of GABA in the spinal cord, due to damage of the developing brain, which leads to impairment the neuroregulation in the central nervous system (CNS). It was found that increased muscle tone leads directly to structural changes itself, disruption of its interaction with other muscles and distortion of the motion biomechanics. As a result of constant neuronal stimulation of muscles in spastic forms of cerebral palsy the percentage of fibers of the first type muscles fibers (slow twitch) increases with its corresponding characteristics. In complex all of these processes cause the restructuring of the musculoskeletal relationship and impairment of motor patterns.

Keywords: cerebral palsy, pathophysiological mechanisms, spastic syndrome, movement development impairment, spastic muscles

■ ВВЕДЕНИЕ

ДЦП – это полиэтиологическое монопатогенетическое заболевание нервной системы, возникающее в результате поражения головного мозга в период внутриутробного развития, во время родов или в первые недели жизни, с непрогрессирующим течением, проявляющееся нарушением мышечного тонуса конечностей, а следовательно, двигательными расстройствами с нарушением походки, вертикализации и самообслуживания, формированием контрактур и вывихов в различных суставах, деформацией конечностей и позвоночника, а также речевыми и психическими нарушениями. Моторные нарушения при ДЦП могут сочетаться с нарушениями чувствительности, восприятия, познания, общения и поведения, а также с эпилепсией и вторичными проблемами со стороны опорно-двигательного аппарата и мочеполовой системы [1, 2, 12].

■ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Выполнение произвольных движений и координация обеспечиваются согласованной работой многих систем, включающих двигательные центры коры головного

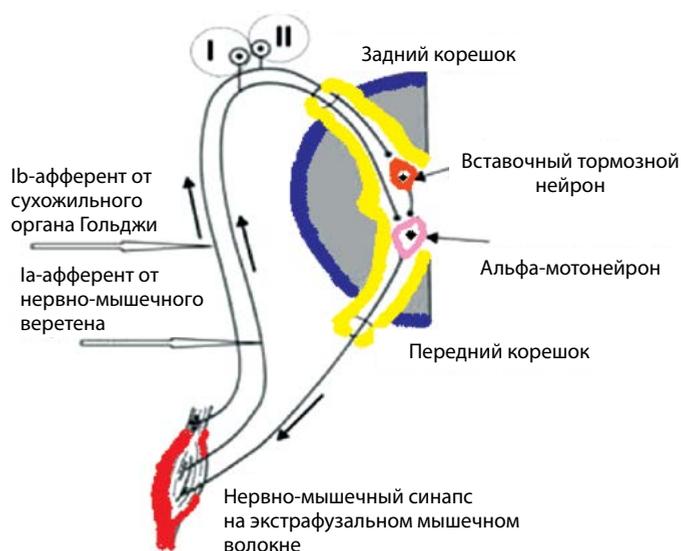
мозга, экстрапирамидную и мозжечковую системы, ретикулярную формацию, сегментарный аппарат спинного мозга. Спинной мозг является исполнительной структурой по отношению к расположенным выше двигательным центрам, нисходящее влияние которых проецируется на его сегментарный аппарат, представляющий собой совокупность взаимосвязанных нервных структур, обеспечивающих сложную и разнообразную рефлекторную деятельность спинного мозга, участвует в регуляции мышечного тонуса, длины мышц и осуществлении разнообразных двигательных программ.

Рефлекторная деятельность спинного мозга осуществляется посредством разнообразных рефлекторных дуг. Среди спинальных рефлексов выделяют моносинаптические (рефлекс торможения, регулирующий длину мышц), бисинаптические (рефлекс реципрокного антагонистического торможения), полисинаптические (оборонительные сгибательный и перекрестный разгибательный рефлексы, рефлекс возвратного пресинаптического торможения и другие) [3].

Основная роль в поддержании и изменении мышечного тонуса отводится функциональному состоянию сегментарной дуги рефлекса на растяжение (см. рисунок) [5]. Рефлекс на растяжение зависит от состояния структур сегментарного аппарата спинного мозга: заднекорешковых волокон (Ia – волокна мышечного веретена, Ib – волокна сухожильного аппарата Гольджи), вставочных нейронов, крупных двигательных нейронов собственных ядер передних рогов, начальной части их аксонов, составляющих передние корешковые волокна [4]. Моносинаптическая дуга рефлекса на растяжение начинается от мышечного веретена отростками Ia-волокон (афферентных) клеток, ядра которых залегают в чувствительном спинномозговом ганглии, откуда волокна в составе заднего корешка входят в спинной мозг и направляются в передний рог, где и взаимодействуют с α -мотонейронами посредством возбуждающих нейромедиаторов глутамата и аспартата. От α -мотонейронов сигналы направляются к экстрафузальным мышечным волокнам. Полисинаптическая дуга дополнительно включает вставочный нейрон: начинается Ib-волоконками от сухожильного аппарата Гольджи, ядра которых залегают в чувствительном спинномозговом ганглии, откуда волокна в составе заднего корешка входят в спинной мозг, направляются к вставочным нейронам, которые непосредственно образуют синапс с α -мотонейронами и оказывают тормозящее влияние посредством нейромедиатора глицина на последнее. При этом эфферентация от двигательных γ -волокон повышает тонус интрафузальных мышечных волокон, усиливая их активность [6].

В результате возбуждения α -мотонейронами экстрафузальные волокна сокращаются и растяжение мышцы уменьшается. И, наоборот, когда мышца достаточно сократилась, мышечные веретена, находящиеся в ней, укорачиваются, и импульсация от рецепторов растяжения становится слабее; уменьшается их активирующее влияние на α -мотонейроны, в результате тонус мышцы снижается и ее длина возвращается к исходной.

В свою очередь, импульсы от коры прецентральной извилины посредством волокон пирамидного пути достигают α -мотонейронов и с помощью нейромедиатора γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) оказывают тормозящее действие на них [6]. Повреждение коры головного мозга в области прецентральной извилины и/или кортикоспинальных путей на их протяжении приводит к развитию спастических форм ДЦП. Одним из механизмов спастичности является снижение реципрокного



**Рефлексы растяжения: моносинаптический (I) и полисинаптический (II)
Stretch reflexes monosynaptic (I) and polysynaptic (II)**

торможения антагонистических моторных пулов Ia-волокнами и снижение нереципрокного ингибирования Ib-волокнами мышц-агонистов.

Спастичность при ДЦП имеет определенные особенности [7]. Например, зависит не только от скорости растяжения мышцы, но и от ее длины. У части мышц тонус выше в удлинённом состоянии (*m. soleus*, *m. gastrocnemius*), у других – в укорочённом (*mm. vastus medialis, lateralis et intermedius*, *m. rectus*). Также мышечная активность при спастичности определяется не только во время быстрого растяжения (динамическая фаза), но и в течение некоторого времени после него (статическая фаза). Следовательно, понятие «спастичности» должно также включать понятие изометрического сокращения мышцы после ее растяжения.

В последние десятилетия сам термин «спастичность» является предметом постоянных дискуссий. С 1980 г. наиболее цитируемым было определение J. Lance: «Спастичность – это моторное расстройство, характеризующееся зависимым от скорости движения увеличением тонических рефлексов растяжения (мышечного тонуса) с повышенными сухожильными рефлексам вследствие гипервозбудимости рефлекса растяжения как одного из компонентов синдрома верхнего мотонейрона» [8]. Ряд авторов предлагают более широкую трактовку определения спастичности с расширением списка сопутствующих мышечному гипертонусу «спинальных» симптомов за счет клонусов, спазмов, миостатических флексорных рефлексов и т. д. В связи с этим некоторые авторы выражают сомнения в отношении спастичности как феномена, имеющего сочетанное или сходное происхождение с прочими проявлениями повреждения верхнего мотонейрона (гиперрефлексия, мышечная слабость и патологические пирамидные знаки) [9, 10].

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Практически всю спастичность – церебрального или спинномозгового происхождения – можно объяснить дисбалансом между возбуждающими и тормозными импульсами с относительным дефицитом ГАМК в спинном мозге из-за повреждения развивающегося головного или спинного мозга. В итоге появляются постуральные антигравитационные феномены: приведение плеча, сгибание в локтевом и лучезапястном суставах, приведение бедра, разгибание коленного сустава и подошвенное сгибание стопы.

Особенностями синдрома верхнего моторного нейрона у пациентов с ДЦП являются положительные и отрицательные знаки. Положительные знаки – патологические, которые приводят к непреднамеренному увеличению мышечного тонуса и изменению двигательных паттернов (последовательности, согласованности и плавности движений). Отрицательные знаки отражают мышечную слабость или недостаточный контроль деятельности мышц, которые принимают участие в осуществлении двигательной функции.

В норме большинство мышц содержат в своей структуре волокна первого типа (медленные окислительные волокна) и второго типа (быстрые гликолитические волокна). Первый тип волокон обладает способностью медленного, длительного тонического сокращения и устойчивостью к утомлению. Эти особенности связаны с наличием большого количества крупных митохондрий и высокой активностью их ферментов, высокой концентрацией миоглобина, большого количества триглицеридов, обширной капиллярной сетью, малой площадью поперечного сечения волокна. Основная функция волокон первого типа – выполнение длительной работы низкой интенсивности. Они обеспечивают поддержание позы. Поэтому антигравитационные мышцы туловища (*m. erector spinae*, *m. latissimus dorsi*, *m. quadratus lumborum*) и нижних конечностей (*m. soleus*, *mm. vastus medialis, lateralis et intermedius*, *m. gluteus maximus*) в основном состоят из мышечных волокон первого типа [8, 9]. Второй тип волокон обладает способностью быстрого, сильного, непродолжительного сокращения и быстро утомляется (например, *m. semitendinosus*, *m. semimembranosus*, *m. biceps femoris*, *m. tibialis posterior*, *m. iliopsoas*, *m. gastrocnemius*, *m. adductor magnus*, *mm. adductor longus et brevis*, *m. rectus femoris*, *m. gracilis*, *m. sartorius*). Эти особенности связаны с высокой активностью аденозинтрифосфатазы (АТФаза) миозина, хорошим развитием саркоплазматического ретикулула, большим запасом гликогена, высокой гликолитической способностью, большой площадью поперечного сечения мышечного волокна [11–15].

Спастичность вызывает фундаментальную перестройку мышечно-суставного взаимоотношения (взаимодействия). В исследовании с использованием окрашивания никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и АТФаза волокон, которые косвенно отражают окислительную способность мышц и скорость сокращения, сообщалось о повышенной вариабельности размера волокон у пациентов с ДЦП, а также было обнаружено, что мышцы у пациентов с ДЦП были более склонны к сильному преобладанию одного типа волокон над другим (либо первого типа, либо второго типа). Эти различия часто превышали 40%, тогда как у здоровых такого преобладания не было. В результате постоянной стимуляции мышц при спастичных формах ДЦП может произойти преобразование мышцы второго типа в первого типа (медленный) с соответствующими характеристиками, т. е. мышцы быстро сокращаются и медленно



расслабляются. В результате волокна первого типа находятся в активном состоянии более продолжительное время [10, 16].

Многие ученые отмечают, что длительно существующий синдром центрального паралича постепенно вызывает морфофункциональные изменения мышечной ткани: вакуолизацию, набухание, глыбчатый распад, а также утрату поперечной исчерченности мышечных волокон. В недавнем исследовании изучались пассивные механические свойства двух мышц нижних конечностей, *m. semitendinosus* and *m. gracilis*. Пучки тонкой мышцы были намного ригиднее, чем развивающиеся в норме пучки или пучки из *m. semitendinosus* при ДЦП. Пучки полусухожильной мышцы при ДЦП также были более ригидными по сравнению теми же, развивающимися в норме. Эта разница в жесткости, вероятно, была связана с вкладом внеклеточного матрикса на уровне пучков. Изменение ригидности пучков между типично развивающейся тканью и тканью при ДЦП свидетельствует об увеличении содержания коллагена или об аномальной организации мышечного внеклеточного матрикса [10, 11, 17, 18].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ДЦП спастичность характеризуется сочетанием различных патофизиологических изменений. Возникающие изменения приводят к нарушению центральной нейрорегуляции, к перестройке и изменению механических свойств в спастичных мышцах, изменению взаимодействия их с другими мышцами, нарушению биомеханики движения. Понимание патофизиологических механизмов развития спастического синдрома и изменений, происходящих у пациентов с ДЦП, позволяет обосновывать и выбирать наиболее эффективные методы коррекции в каждом индивидуальном случае.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rosenbaum P, Paneth N., Leviton A. A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;49(s109):8–14. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.tb12610.x
2. Sanger T.D., Delgado M.R., Gaebler-Spira D. Task Force on Childhood Motor Disorders. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics*. 2003;111(1):89–97. doi: 10.1542/peds.111.1.e89
3. Triumfov A. *Topical diagnostics of diseases of the nervous system: Tutorial*. M.: MEDpress-inform, 2003, 292 p. (in Russian)
4. Belova A., Baldova S. Neuromodulation and Spinal Spasticity. *Difficult patient*. 2013;11(12):33–37. (in Russian)
5. Orlov R., Nozdachev A. *Normal physiology: Textbook*. M.: GEOTAR-Media, 2009, 832 p. (in Russian)
6. Gusev E., Kostenko E., Boiko A. *Spasticity. Clinic, diagnostics and complex rehabilitation using botulinum toxin therapy*. 3rd edition, revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media, 2022, 312 p. (in Russian)
7. Iskra D., Kovalenko A., Koshkarev M. Spasticity: from pathophysiology to treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(10):108–114. doi: 10.17116/jnevro2018118101108 (in Russian)
8. Lance J.W. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*. 1980;30(12):1303–13. doi: 10.1212/wnl.30.12.1303
9. Sköld C., Levi R., Seiger A. Spasticity after traumatic spinal cord injury: nature, severity, and location. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80(12):1548–57. doi: 10.1016/s0003-9993(99)90329-5
10. Dietz V. Spastic movement disorder. *Spinal Cord*. 2000;38(7):389–93. doi: 10.1038/sj.sc.3101030
11. Lesgaft P.F. *Fundamentals of theoretical anatomy*. S.P.: Art Print Association, 1905, 782 p. (in Russian)
12. Samsonova A., Komissarova E. *Muscle biomechanics: teaching aid*. S.P.: Kinetika, 2008, 127 p. (in Russian)
13. Howard J.J., Graham H.K., Shortland A.P. Pathomorphology of skeletal muscle in cerebral palsy: current state and new directions. *Improving Quality of Life for Individuals with Cerebral Palsy through Treatment of Gait Impairment: International Cerebral Palsy Function & Mobility Symposium*. London: MacKeith Press, 2020, pp. 135–149.
14. Graham H., Rosenbaum P., Paneth N. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2[15082]. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
15. Howard J.J., Herzog W. Skeletal Muscle in Cerebral Palsy: From Belly to Myofibril. *Front Neurol*. 2021;12:620852. doi: 10.3389/fneur.2021.620852
16. Margie A., Mathewson, Richard L., Lieber. Pathophysiology of Muscle Contractures in Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26(1):57–67. doi: 10.1016/j.pmr.2014.09.005
17. Klochkova O., Kurenkov A., Kenis V. Development of contractures in spastic forms of cerebral palsy: Pathogenesis and prevention. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2018;6(1):58–66. doi: 10.17816/PTORS6158-66 (in Russian)
18. Sindou M., Georgoulis G., Mertens P. *Neurosurgery for Spasticity: A Practical Guide for Treating Children and Adults*. Vienna: Springer. 2014.



Алексеев Ю.В.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Легкая черепно-мозговая травма. Лекция

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 30.11.2022
Принята: 19.12.2022
Контакты: yuri654@gmail.com

Резюме

Легкие черепно-мозговые повреждения в структуре травматических поражений головного мозга составляют примерно 60–95%. Они нередко вызывают диагностические затруднения, что объясняется скоротечностью симптомов, субъективным характером клинических проявлений, различной доступностью нейровизуализации. Цель настоящей публикации – систематизировать современные представления о легких черепно-мозговых повреждениях для повышения надежности их диагностики и оптимизации ведения пострадавших в том числе специалистами общей врачебной практики. Анализ литературы и результаты собственных исследований показывают, что надежность распознавания легких черепно-мозговых повреждений основывается на учете характерного механизма травмы, выявлении и определении временных параметров нарушения сознания и памяти в острейшем периоде травмы, скорейшего применения методов нейровизуализации для исключения более тяжелых вариантов поражения мозга. Некоторые рекомендации по лечению пострадавших с легкой черепно-мозговой травмой до сих пор имеют эмпирический характер и требуют дополнительных исследований. Вместе с тем известен ряд факторов, которые могут влиять на процесс восстановления после травмы и определяют значительные вариации в сроках лечения и ограничения трудоспособности пострадавших. Особого внимания требуют ситуации с наличием у пострадавших с легкой черепно-мозговой травмой сопутствующего алкогольного опьянения или развития эпилептического синдрома.

Ключевые слова: легкая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга, ушиб головного мозга легкой степени, диагностика и лечение, последствия легкой черепно-мозговой травмы



Yuri V. Alekseenko

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Mild Traumatic Brain Injury. Lecture

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 30.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: yuri654@gmail.com

Abstract

Mild traumatic brain injuries in the structure of traumatic brain lesions account for approximately 60–95%. Their diagnosis is often difficult, due to the subjective nature and reversible character of the main clinical manifestations, and the different availability of neuroimaging. The purpose of this publication is to clarify modern approaches to the diagnosis and management of mild traumatic brain injuries to improve the reliability and accuracy of early diagnosis especially in general medical practice. Recent publications and results of our own observations show us that the accuracy of diagnosing of mild traumatic brain injuries is based on establishing the specific mechanism of trauma, accurate assessment of consciousness and memory disorders in the first few days after the accident, and the early use of neuroimaging methods to exclude more severe variants of brain damage. Some recommendations for the treatment of patients with mild traumatic brain injury are still uncertain and will require additional research from the standpoint of evidence-based medicine. At the same time, many factors are known that can affect the recovery process after the trauma and determine significant variations in the terms of treatment and disability of the patients. Special attention should be paid to clinical situations with the presence of concomitant alcohol intoxication or the development of epileptic syndrome in patients with mild traumatic brain injury.

Keywords: mild traumatic brain injury, brain concussion, slight brain contusion, diagnosis and management, consequences of mild traumatic brain injury

■ ВВЕДЕНИЕ

Легкие черепно-мозговые повреждения (ЧМТ) в структуре травматических поражений головного мозга составляют примерно 60–95% [1, 2]. Они нередко вызывают диагностические затруднения, что объясняется скоротечностью симптомов, субъективным характером клинических проявлений, различной доступностью нейровизуализации. Помощь пострадавшим оказывают специалисты амбулаторного и стационарного звеньев, службы скорой медицинской помощи, особенно при сочетанных повреждениях, что с учетом медико-юридических аспектов проблемы требует высокого уровня компетенций, особенно на начальном этапе ведения пострадавших. Вот почему общие подходы к распознаванию и ведению пострадавших с легкой ЧМТ с практических позиций требуют детализации с учетом особенностей и давности травмы, этапа оказания помощи, доминирующей симптоматики и состояния пострадавших, а также возможностей конкретного учреждения здравоохранения. Приведенные рекомендации в большей степени ориентированы на оказание помощи

пострадавшим с легкой ЧМТ взрослым, поскольку в педиатрической практике имеется определенная специфика клинических проявлений травмы, алгоритмов применения диагностических и лечебных технологий.

■ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

К легким ЧМТ в соответствии с отечественной классификацией относят сотрясение головного мозга (СГМ) и ушибы головного мозга легкой степени (УМЛС). Их соотношение приближается к 4:1. В МКБ-10 не содержится отдельной рубрики легких ЧМТ, однако обозначены СГМ (S06.0), а также повреждения (ушибы) головного мозга очагового типа (S06.3) – рубрика, в которой кодируется УМЛС [1, 3]. Объединяет группу легких ЧМТ непродолжительность расстройств функций ЦНС (прежде всего нарушений сознания), быстрый регресс симптомов и восстановление самочувствия пострадавших, а также минимальный риск опасных для жизни осложнений, особенно требующих хирургического вмешательства. Смертность при легких ЧМТ мала и варьирует в пределах 0,04–0,29%, обусловлена преимущественно внутричерепными кровоизлияниями [1, 4].

Вместе с тем СГМ и УМЛС отличаются по биомеханике повреждения, патоморфологии и в определенной степени клиническим проявлениям. СГМ рассматривают как наиболее легкий вариант диффузного травматического поражения головного мозга, обусловленного интенсивным ускорением или замедлением, при котором отсутствуют структурные повреждения вещества мозга, доступные светооптической микроскопии или стандартной визуализации с помощью КТ или МРТ. С современных позиций СГМ – это неделимая по тяжести клиническая форма травматического повреждения ЦНС. УМЛС является наиболее легким вариантом преимущественно очагового травматического повреждения головного мозга, возникающего вследствие ударно-противоударного механизма, который обуславливает развитие минимальных локальных структурных нарушений, поддающихся визуализации.

В современной международной систематизации тяжести ЧМТ, которая базируется на оценке по шкале комы Глазго, примерным аналогом легкой ЧМТ является Mild Traumatic Brain Injury с оценкой в пределах 13–15 баллов [5]. При этом подразделение на СГМ и УМЛС отсутствует, так как первое скорее указывает на механизм, чем результат, травмы, а ведение пациентов с такими вариантами травматического поражения мозга осуществляется в рамках единого диагностического и лечебного алгоритма, который в подавляющем числе случаев гарантирует благоприятный прогноз.

Консенсус специалистов с позиций доказательной медицины определяет легкую ЧМТ как внезапное нарушение функций нервной системы, которое возникает вследствие тупой травмы головы с воздействием линейного или ротационного ускорения/замедления и сопровождается изменением уровня сознания в 13–15 баллов по шкале комы Глазго [5]. Следует подчеркнуть, что эта оценка отражает состояние пострадавших на месте происшествия или в пределах получаса (обычно на этапе поступления в стационар). Это общее, скорее ориентировочное, определение позволяет лишь констатировать тяжесть состояния, свойственную легкой ЧМТ, непосредственно после происшествия и предполагает безотлагательное исключение более тяжелого или опасного повреждения мозга. Без учета других критериев (прежде всего длительности нарушений сознания и посттравматической амнезии, результатов визуализации) надежность диагноза и прогноза невелика [1, 4, 6].



■ ПАТОГЕНЕЗ ЛЕГКОЙ ЧМТ

СГМ относят к наиболее легкому варианту диффузного травматического повреждения головного мозга в результате воздействия ускорения/замедления, при котором отсутствуют признаки, доступные стандартной визуализации с помощью КТ или МРТ, но возможны микроструктурные изменения на субклеточном уровне, нарушения аксональных и синаптических механизмов, которые в определенной степени объясняют феномен обратимой функциональной асинапсии и нарушение функций нервной системы при СГМ [1, 3, 7]. При СГМ наблюдаются изменения в холинергической системе мозга и нейроиммунных механизмах, внутриклеточном метаболизме, развиваются микрососудистые и циркуляторные эффекты, запускаются нейровоспалительные реакции, могут обнаруживаться микрокровоизлияния в корковых и подкорковых отделах, что при других обстоятельствах связывают с хронической сосудистой патологией. Таким образом, методы функциональной нейровизуализации подтверждают наличие патогенетической основы функциональных неврологических нарушений [1, 6, 8].

УМЛС является самым легким вариантом преимущественно очаговой травмы мозга вследствие ударно-противоударного механизма. Он обуславливает развитие минимальных локальных структурных нарушений, поддающихся визуализации и, возможно, легкой очаговой неврологической симптоматики. Границы патоморфологических изменений менее определенные, чем при СГМ. При УМЛС могут обнаруживаться ограниченные повреждения костей свода черепа, незначительное субарахноидальное кровоизлияние и локальный отек мозга без выраженного объемного эффекта [1].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕГКОЙ ЧМТ

Наиболее часто СГМ является результатом удара головой о твердую поверхность при падении с высоты роста, нанесении ударов по нефиксированной голове в боксе, ударах головой о какие-то объекты при столкновениях в автодорожных происшествиях.

Важнейшим проявлением СГМ считается кратковременное нарушение сознания в момент травмы – его выключение (или оглушение, сопор) от нескольких секунд до нескольких минут. Примерно 20–30% пациентов отмечают посттравматическую ретро- или антероградную непродолжительную амнезию. Антероградная амнезия – это потеря памяти на события, следующие за восстановлением сознания после травмы. Конградная амнезия характеризуется расстройством памяти на происходившее в период нарушенного сознания. Ретроградная амнезия – выпадение памяти на события, предшествовавшие выключению сознания вследствие травмы [3, 5, 9]. Сами пострадавшие только по косвенным признакам определяют продолжительность таких нарушений, иногда не могут точно описать происшедшее.

Сразу после травмы бывает рвота. Доминируют жалобы на головную боль, головокружение, тошноту, общую слабость, шум в ушах, болезненность при движении глаз, дурноту. Пострадавшие отмечают зрительный дискомфорт при фиксации взгляда вблизи, вестибулярную гиперестезию. Основу нарушений самочувствия составляют признаки вегетативной дисфункции [7, 8]. Преобладают субъективные расстройства – гиперсаливация или сухость во рту, ощущение приливов крови к голове, чувство жара или озноб, потливость, лабильность артериального давления и пульса,

изменение цвета кожных покровов, сердцебиение и другие неприятные ощущения в грудной клетке, ортостатические реакции. В течение нескольких дней (иногда неделя и даже месяцев) у пациентов может наблюдаться комплекс когнитивных, эмоциональных и поведенческих отклонений, которые имеют убывающий характер. Многие пострадавшие после СГМ отмечают затруднение концентрации внимания, замедление темпа мышления и в целом падение продуктивности интеллектуальной деятельности. Возможны нарушения сна, раздражительность, эмоциональная лабильность, тревожность, снижение переносимости эмоционального напряжения, физических нагрузок, алкоголя и пр. [10].

Четкая очаговая неврологическая симптоматика отсутствует. Иногда выявляется мелкоразмашистый горизонтальный нистагм, слабость конвергенции глазных яблок, неуверенное выполнение координаторных проб. Однако их диагностическая значимость невелика из-за отсутствия сведений о преморбидном статусе, в случаях позднего обращения пациентов. Выраженного менингеального синдрома не отмечается. У некоторых пациентов могут быть выявлены симптомы скорее нерезкого раздражения оболочек – болезненность при движении глазных яблок, сомнительная ригидность мышц затылка и симптомы Кернига, которые исчезают в первые же дни после травмы.

Повреждения костей черепа отсутствуют. Давление цереброспинальной жидкости и ее состав без отклонений. Считают, что переломы костей свода черепа или небольшая примесь крови в ликворе даже при отсутствии очаговой и менингеальной симптоматики всегда сопровождаются повреждением оболочек и мозгового вещества, что свидетельствует о более серьезной травме – ушибе мозга. При стандартной КТ или МРТ (1–1,5 Т) у пациентов не обнаруживаются изменений мозгового вещества и изменений ликворосодержащих пространств. Поэтому применение при СГМ инструментальных методов исследования, а также исследование ликвора нацелены на исключение более тяжелых повреждений черепа и головного мозга, но не могут быть использованы для подтверждения диагноза.

Таким образом, распознавание СГМ основывается прежде всего на данных анамнеза, субъективных клинических проявлениях и неспецифических объективных неврологических симптомах, среди которых определяющими являются факт травмы головы; характерная биомеханика коммоционного повреждения; кратковременное нарушение сознания от нескольких секунд до нескольких минут, посттравматическая амнезия; цефалгический синдром, головокружение, тошнота; рвота; синдром вегетативной дисфункции.

Диагноз СГМ в определенном смысле ретроспективный, так как только после некоторого наблюдения и полноценного обследования можно констатировать отсутствие более тяжелых повреждений мозга. Обычно общее состояние пациентов значительно улучшается в течение первой, реже второй, недели после травмы.

УМЛС – это неоднородная группа повреждений черепа и мозга, которые существенно отличаются по биомеханике, сочетанию локального и диффузного компонентов травматического процесса [1, 10]. Клинические проявления достаточно близки таковым при СГМ. Однако по сравнению с СГМ далеко не всегда наблюдаются более протяженные нарушения сознания и памяти. УМЛС могут протекать с яркими общемозговыми симптомами, менингеальными знаками. Ранее такие случаи иногда ошибочно трактовались как тяжелое сотрясение мозга. В результате ударов



по фиксированной голове возникает травма с преобладанием нерезко выраженных признаков локального поражения мозга соответственно расположению перелома костей свода черепа. Особую группу составляют так называемые малосимптомные УМЛС, когда после травмы самочувствие пациентов хорошее, а очаговые симптомы либо отсутствуют, либо быстро регрессируют. Тем не менее при выполнении КТ или рентгенографии черепа неожиданно обнаруживаются ограниченные повреждения свода черепа или вещества мозга, что указывает на то, что это более тяжелая травма, чем СГМ. Заподозрить УМЛС позволяет наличие обратимых очаговых неврологических симптомов, данные визуализации, примесь крови в цереброспинальной жидкости либо нехарактерная для СГМ выраженность и длительность нарушений самочувствия и симптоматики [1]. Тем не менее в целом легкие ушибы мозга – это травма с благоприятным течением и обратимостью клинических проявлений в пределах примерно 3 недель.

Спектр и выраженность неврологических и соматических проявлений, длительность нарушения самочувствия пострадавших после легкой ЧМТ определяются не только параметрами травматического поражения мозга, но также возрастом, особенностями преморбидного состояния пациентов, перенесенными заболеваниями, наличием сопутствующей неврологической и соматической патологии, что и объясняет значительные индивидуальные вариации восстановительного процесса. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, дисциркуляторная энцефалопатия, дегенеративные поражения нервной системы, вертеброгенные неврологические синдромы, соматоформные вегетативные нарушения склонны к декомпенсации и нередко определяют изменение общего состояния пациентов в большей степени, чем сама травма. Применение некоторых лекарственных средств, интоксикации могут модифицировать картину легкой ЧМТ и существенно усложнить ее распознавание.

■ ДИАГНОСТИКА ЛЕГКОЙ ЧМТ

Диагностика легкой ЧМТ является задачей, которая всегда имеет конкретное решение с учетом момента и обстоятельств обращения за медицинской помощью, уровня и оснащения учреждения здравоохранения, а также профиля и квалификации специалистов. Необходимо прояснить сразу несколько вопросов. Во-первых, разграничить: а) травматические повреждения мягких тканей головы, б) легкую ЧМТ и в) более тяжелые формы травматического поражения головного мозга. Во-вторых, в рамках легкой ЧМТ уточнить ее клинический вариант – СГМ или УМЛС. В-третьих, необходимо прояснить первичный или вторичный характер травмы (травма головы вследствие падения из-за внезапного развития неврологической или соматической патологии, например, эпилептического приступа и др.). Требуется определение сопутствующей патологии, интоксикаций и эффектов лекарственных веществ, а также определение их вклада в изменение состояния пациента.

Точками отсчета в распознавании клинического варианта и тяжести ЧМТ являются время, обстоятельства и сам факт травмы головы. Согласно современным протоколам оказания неотложной помощи любого пациента с такой травмой необходимо рассматривать и обследовать как пострадавшего с потенциально опасным повреждением, требующим хирургического вмешательства [1, 3, 11]. Поэтому в момент травмы при отсутствии ясного прогноза дальнейших событий необходима первичная

оценка проходимости дыхательных путей, функций дыхания и кровообращения, а также возможности травмы шеи.

Предположение о легкой ЧМТ основывается на данных анамнеза, субъективных клинических проявлениях, среди которых определяющими являются:

- факт травмы головы;
- характерная биомеханика коммоционного повреждения;
- кратковременное нарушение сознания от нескольких секунд до нескольких минут (выключение, оглушение, сопор, дезориентация) и посттравматическая амнезия;
- рвота;
- цефалгический синдром, головокружение, тошнота;
- синдром вегетативной дисфункции.

Стандартное обследование пострадавших включает:

- выявление повреждений мягких тканей головы и шеи;
- обнаружение кровотечения или выделения ликвора из носа или ушей;
- оценку уровня сознания по ШКГ, ориентации в месте, времени и собственной личности, сохранности речевых функций;
- уточнение наличия и протяженности ретро- и антероградной амнезии (при легкой ЧМТ обычно не превышает 2 часов);
- оценку функций черепных нервов;
- определение сохранности двигательных функций и выявление неврологического дефицита;
- исследование координации движений;
- выявление менингеального синдрома;
- определение артериального давления и пульса.

Точная оценка глубины и протяженности нарушений сознания в момент травмы, продолжительности посттравматической (антероградной) амнезии и определение изменений уровня сознания по ШКГ чрезвычайно важны, так как эти показатели позволяют прогнозировать риски обнаружения внутричерепных повреждений и необходимость хирургического вмешательства [1, 3]. При этом необходимо отметить, что общепринятого метода оценки посттравматической амнезии пока не существует. Следует отметить, что наряду со ШКГ для оценки изменений уровня сознания применяют и традиционные градации (оглушение умеренное и глубокое, сопор, кома), а также вариант с нарушением противоположного знака – психомоторное возбуждение.

Чрезвычайно важна динамическая оценка неврологического статуса, его периодичность зависит от состояния пациента. При максимальной оценке по ШКГ в 15 баллов контроль изменений неврологического статуса проводится каждые 30 минут в течение 2 часов, далее при отсутствии повреждений и нарушений – каждый час в течение 4 часов; затем каждые 2 часа. При оценке по ШКГ менее 15 баллов контроль изменений неврологического статуса рекомендуется проводить каждые 30 минут [1, 5].

Общепринятым стандартом начального обследования пострадавших с ЧМТ является КТ. Она выполняется при подозрении легкой ЧМТ при поступлении в лечебное учреждение для исключения структурных изменений черепа и мозгового вещества. Результаты КТ-обследования являются основанием для принятия решения о тактике ведения пациентов и прежде всего о необходимости госпитализации. В то же время



считают, что при оценке по ШКГ в 15 баллов, нормальном неврологическом статусе и отсутствии факторов риска (возможно наличие одного дополнительного) пациенту с легкой ЧМТ срочного выполнения КТ не требуется. Всем остальным категориям пострадавших с предположительно легкой ЧМТ необходимо немедленное проведение КТ [1, 3–5]. Факторы риска, наличие которых ассоциируется с увеличением вероятности внутричерепных повреждений и необходимостью нейрохирургического вмешательства (с некоторыми изменениями и дополнениями) [1, 5]:

- оценка по ШКГ менее 15 баллов;
- продолжительная посттравматическая амнезия (более 2 часов);
- повторная рвота;
- эпилептический синдром;
- очаговая неврологическая симптоматика;
- снижение оценки по ШКГ на 1 балл;
- подозрение на открытый или вдавленный переломы черепа;
- клинические признаки повреждения основания и свода черепа;
- возраст пациентов более 60 лет;
- применение антикоагулянтов;
- опасный механизм травмы;
- действие психоактивных веществ;
- сомнения в данных анамнеза.

Повторное КТ-обследование необходимо при ухудшении самочувствия пациента, появлении новой или нарастании выявленной неврологической симптоматики, наличии изменений при первичной нейровизуализации, присутствии факторов риска [1, 5].

При отсутствии или невозможности своевременного КТ-обследования остается актуальным выполнение традиционной краниографии, а при необходимости – рентгенографии шейного отдела позвоночника. Этот метод, естественно, не позволяет подтвердить или отвергнуть диагноз легкой ЧМТ. Однако в такой ситуации возможно неожиданное обнаружение инородных тел, пневмоцефалии, костных повреждений и пр., что свидетельствует о более серьезном характере травмы, а наличие даже минимальных повреждений костей свода черепа ассоциируется с существенно более высоким риском опасных внутричерепных повреждений [1].

МРТ может быть применена при обследовании пациентов с предположительно легкой ЧМТ и даже выявить некоторые структурные изменения при нормальных результатах КТ. МРТ информативна для выявления корковых контузионных очагов при УМЛС, контроля динамики ограниченных зон отека мозга и пр. Однако алгоритм использования МРТ при первичном обследовании пациентов с легкой ЧМТ пока не регламентирован, обычно ее при необходимости применяют на последующих этапах ведения пострадавших, в частности для уточнения структурной основы развития последствий ЧМТ [1].

Исследование цереброспинальной жидкости у пациентов с предположительно легкой ЧМТ может быть необходимо для исключения субарахноидального кровоизлияния или воспалительных изменений. Основанием для этого является наличие менингеального синдрома. С учетом конкретной ситуации и доминирующей симптоматики могут применяться офтальмоскопия, электроэнцефалография, ультразвуковая интракраниальная доплерография, при необходимости отоневрологическое

обследование. В некоторых случаях требуются консультации офтальмолога, оториноларинголога, стоматолога, травматолога, терапевта, токсиколога и др. [1].

Надежность диагноза легкой ЧМТ существенно зависит от времени обращения и возможности стандартного первичного обследования после травмы. В большинстве случаев диагноз легкой ЧМТ (особенно СГМ) при наличии необходимых анамнестических и клинических признаков с высокой степенью надежности может быть установлен при обследовании пострадавших в первые три дня после травмы. При обращении спустя какое-то время диагноз СГМ можно предполагать лишь на основании жалоб и анамнестических данных и следует отнести к категории «вероятного» на 4–7-й день, а позднее при отсутствии медицинской документации – «возможного» или даже «сомнительного» спустя 1–2 недели.

■ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКОЙ ЧМТ

Выбор оптимальной схемы ведения и фармакотерапии для конкретного пациента с легкой ЧМТ остается сложной задачей, поскольку определяется особенностями травмы, возрастом и состоянием пострадавших, наличием сопутствующей патологии и рядом других обстоятельств.

Ведение пострадавших с легкой ЧМТ, включая госпитализацию в нейрохирургическое, хирургическое или неврологическое отделения, регламентируется соответствующими инструкциями с учетом уровня и региональных особенностей организации оказания медицинской помощи [1, 3, 11]. При этом необходимо подчеркнуть, что целесообразность пребывания в стационаре определяется состоянием пациента, необходимостью контроля изменений неврологического статуса и его самочувствия, возможностями дообследования, а также потребностью в коррекции сохраняющихся неврологических нарушений или проявлений декомпенсированной соматической патологии. Возможное в некоторых случаях после первичного обследования лечение в амбулаторных условиях требует предоставления пострадавшему и его родственникам четких инструкций в отношении режима и медикаментозной терапии, обеспечения окружающими контроля за его состоянием и наблюдения специалистами поликлинического учреждения.

Многие рекомендации по ведению и медикаментозной терапии пострадавших с легкими ЧМТ не имеют строгого обоснования с позиций доказательной медицины, им присущ эмпирический характер. Тем не менее известно, что необходимость и продолжительность строгого постельного режима (6 дней) с учетом вероятности развития посттравматических нарушений и качества жизни пострадавших в течение 6 месяцев после легкой ЧМТ не имеет обоснования [5]. Раннее постепенное восстановление привычной активности и амбулаторное наблюдение, вероятно, являются наилучшей стратегией [5]. Необходимо разъяснение пациенту и его родственникам сути возникших нарушений самочувствия и благоприятного прогноза заболевания.

Схема медикаментозного лечения может варьировать от минимально необходимой (анальгетики) до комплекса назначений для купирования болевых и сопутствующих вегетативных, циркуляторных и метаболических нарушений [3, 7, 11]. Она предусматривает при необходимости использование (возможно эпизодически) простых или комбинированных анальгетиков (метамизол натрия, парацетамол и др.), реже нестероидных противовоспалительных средств. При УМЛС возможно непродолжительное назначение мочегонных средств – фуросемида или диакарба.



С учетом возраста и признаков декомпенсации сопутствующих сосудистых заболеваний возможно назначение вазоактивных (винпоцетина, пентоксифиллина, теофиллина, циннаризина) и нейропротекторных средств (пирарцетама, глицина, эмоксипина и др.) [8]. При системном головокружении рекомендуют прием бетагистина дигидрохлорида. При выраженной тревоге и психомоторном возбуждении назначают тофизопам или диазепам. У пациентов с корковыми контузионными очагами, а также при развитии эпилептического синдрома в первые 24 часа после травмы для профилактики ранних эпилептических приступов (первые 7 суток после травмы) назначают карбамазепин или вальпроаты. В то же время противоэпилептическая терапия для профилактики позднего эпилептического синдрома (в отдаленном периоде травмы) не рекомендуется.

■ ИСХОДЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ЛЕГКОЙ ЧМТ

У пациентов с СГМ можно ожидать практически полного восстановления функций нервной системы, особенно у здоровых людей молодого возраста. При УМЛС при таких условиях в большинстве случаев также наблюдается выздоровление с нормализацией неврологического статуса [1]. Тем не менее на практике возможны существенные различия в сроках нормализации самочувствия и развитие определенных последствий даже после первой и единственной травмы. С началом использования КТ и МРТ и улучшением диагностики стало очевидно, что опасность серьезных последствий СГМ (гипертензионный и эпилептический синдромы) несколько преувеличена. Тем не менее у значительной части пациентов на протяжении нескольких недель выявляется ряд субклинических нарушений функционального состояния ЦНС. Восстановление психофизиологических параметров у пациентов после легкой ЧМТ чаще всего происходит в пределах 1–3 месяцев [1, 8].

Поводом для беспокойства и обращения к специалистам могут явиться головная боль, головокружение, быстрая утомляемость, снижение памяти и затруднение концентрации внимания, раздражительность и нарушение сна, снижение устойчивости к действию стрессорных факторов, ухудшение переносимости физических, эмоциональных и информационных нагрузок, алкоголя и пр. В зарубежных источниках эти нарушения чаще всего упоминаются как «субъективный посттравматический синдром». По данным разных авторов, от 7–8% до 34% пострадавших через 1–3 месяца после легких ЧМТ имеют разнообразные эмоциональные, когнитивные и поведенческие отклонения [8, 14 и др.].

После легкой ЧМТ могут наблюдаться различные варианты цефалгического синдрома, наиболее часто – головные боли напряжения. Обычно они выражены после травмы и постепенно убывают с течением времени. Развитие цефалгий и некоторых других психовегетативных нарушений через 3 месяца и более скорее всего не объясняется исключительно действием перенесенной травмы. Возможны влияние дополнительных психологических и ятрогенных факторов, симуляция или аггравация, а также декомпенсация сопутствующих заболеваний и побочное действие лекарственных препаратов [8].

В спектре последствий легких ЧМТ наблюдаются снижение слуха, головокружение и нарушения равновесия. Во многих случаях пациенты отмечают дурноту, неустойчивость, которые связаны с эмоциональным напряжением и гипервентиляцией. Возможны ухудшение остроты зрения и глазодвигательных функций.

Наблюдаются нарушения обоняния, расстройства чувствительности на лице и функций мимической мускулатуры, некоторые другие симптомы. После легкой ЧМТ описано появление тремора и других вариантов симптомокомплекса экстрапирамидной недостаточности. «Функциональная» или «органическая» природа указанных расстройств уточняется при участии отоневролога, офтальмолога или оториноларинголога с применением МРТ. Необходимо принять во внимание, что возникновение после легкой ЧМТ тех или иных неврологических расстройств само по себе не является доказательством их травматического происхождения. В их формировании имеет значение комплекс психологических и психогенных влияний, преморбидный статус и особенности вегетативной регуляции пострадавших. Даже легкая ЧМТ может привести к декомпенсации неврологических и соматических заболеваний и имеет определенный вес в патогенезе мультифакториальной патологии. Поэтому нередко заключение о тех или иных посттравматических расстройствах имеет синдромальный характер и констатирует вероятную или возможную связь с перенесенной травмой.

Комплекс ультраструктурных, ультрацитохимических, метаболических и микроциркуляторных изменений имеет определенную фазность развития обычно в пределах нескольких недель, являясь возможной структурно-функциональной основой формирования кумулятивного поражения ЦНС. Этот феномен заключается в суммировании последствий различных повторных вредоносных воздействий, включая травматические, и уменьшении мозгового нейронального резерва. Этот эффект тем более выражен, чем раньше это происходит еще до завершения восстановительного периода предыдущих событий [1]. Часть изменений, вероятно, имеет обратимый характер, но при этом коррелирует с физическими параметрами травмы, а также спектром и выраженностью клинических проявлений. Гипотетически этот процесс может запускать или усиливать дегенеративные, воспалительные, микроциркуляторные и дисметаболические процессы в ЦНС, создавая основу так называемой посттравматической энцефалопатии, что в некоторой степени напоминает механизмы развития поражения мелких сосудов головного мозга [8, 16]. При этом большое значение имеет врожденная предрасположенность. В частности, известно, что ген аполипопротеина Е является маркером ранимости мозговой ткани и может оказывать влияние на исходы ЧМТ. Повторные травмы, другие патологические воздействия (токсические, метаболические и пр.) способны привести к постепенному истощению нейрональных резервов, когда очередной эпизод оставляет после себя уже необратимые изменения функций ЦНС или отдельные неврологические симптомы. Так можно объяснить кумулятивный эффект повторных ЧМТ, а также более высокую вероятность развития последствий легкой ЧМТ у пациентов после 40 лет с перенесенными заболеваниями в анамнезе, злоупотреблением алкоголем и т. д. Повторные ЧМТ могут способствовать ускорению процессов накопления возраст-зависимых изменений функций ЦНС.

Факторы, обуславливающие замедление восстановления самочувствия и повышающие вероятность развития последствий легкой ЧМТ известны. Это прежде всего возраст, повторные травмы, сопутствующая соматическая и неврологическая патология, психогенные реакции и ятрогенные факторы. Вопрос о возможности прогнозирования развития посттравматических синдромов пока не имеет однозначного ответа. Таким образом, способы их профилактики четко не определены [1]. Будущее в прогнозе развития посттравматических нарушений связано с определением



маркеров поражения мозга в сыворотке крови, анализом ряда генетических факторов, чувствительными методами функциональной нейровизуализации.

Чаще всего после легкой ЧМТ наблюдаются признаки психовегетативной дезадаптации комбинированного характера, где можно выделить ведущий синдром, но сложно выявить его единственную причину и механизмы хронизации. Факторами декомпенсации при этом могут быть болевые синдромы, ортостатические или вестибулярные нагрузки, гипервентиляция, психоэмоциональные воздействия, интенсивная сенсорная стимуляция, дегидратация, интоксикации, нарушения ритма «сон – бодрствование», действие психоактивных веществ. При агрессивной несбалансированной терапии неожиданный ятрогенный эффект могут оказать обычные лекарственные средства и их комбинации. Это анальгетики, десенсибилизирующие препараты, вазоактивные средства и салуретики, бета-блокаторы, бензодиазепины, антигипертензивные препараты, противорвотные средства и пр.

У лиц среднего или пожилого возраста, особенно при сопутствующей цереброваскулярной патологии, может потребоваться применение вазоактивных и метаболических средств. Это обосновывается необходимостью лечения в большей степени цереброваскулярных заболеваний – дисциркуляторной энцефалопатии, вертеброгенных сосудистых расстройств. При артериальной гипертензии необходимы динамический контроль артериального давления и адекватная гипотензивная терапия.

Накоплен значительный опыт использования нейропротекторных средств с целью стимуляции нейропластических механизмов, повышения функционально-метаболического нейронального резерва и предупреждения кумулятивных поражений ЦНС, что, однако, требует более глубокого изучения и подтверждения. В нейрореабилитации используются пирацетам, актовегин, эмоксипин, глиатилин, цитиколин, церебролизин, фенибут, пирацезин, тиоцетам и др. Следует признать, что обоснование выбора препарата базируется на субъективных критериях. Для исключения известных коморбидных состояний целесообразно исследование функций щитовидной железы и возможных дефицитных нарушений (В1, В6, В12), особенно у пациентов старшего возраста.

Необходимо поддержание у пациентов адекватных поведенческих установок на полное выздоровление и скорейшее возвращение к обычному образу жизни. Избыточная лечебно-диагностическая активность с категорическими ограничительными рекомендациями могут привести к развитию психогенных последствий. Длительность наблюдения и лечения пациентов с легкой ЧМТ варьирует с учетом возраста, состояния, наличия сопутствующих заболеваний и в амбулаторных условиях при СГМ составляет 5–14 дней, при УМЛС – 10–18 дней. Пребывание в стационарных условиях составляет при СГМ 5–10 и при УМЛС 10–20 дней [11].

■ ОСОБЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ ПРИ ЛЕГКОЙ ЧМТ

Эпилептический синдром и другие пароксизмальные состояния при легкой ЧМТ

Возникающие после травмы пароксизмальные состояния могут быть не только эпилептической природы. Эпилептический синдром при легкой ЧМТ регистрируется сравнительно редко. Выделяют ранние (в течение первой, реже второй, недели острого периода травмы) и поздние посттравматические эпилептические

припадки. Развитие эпилептического приступа в течение первой или второй недели после травмы требует неотложного КТ- или МРТ-обследования для исключения внутричерепных осложнений [1, 5]. Однако в такой ситуации более вероятно развитие в остром периоде легкой ЧМТ «случайного» эпилептического приступа как реакции на мощное надпороговое физическое воздействие. Возможно развитие приступа у пациента, страдающего эпилепсией, или возникновение алкоголь-зависимых эпилептических припадков на фоне абстиненции.

У некоторых пострадавших в момент травмы, помимо нарушения сознания, может наблюдаться развитие короткого эпизода симметричных судорог преимущественно тонического характера, которые объясняют высвобождением рефлекторных механизмов ствола мозга. Их рассматривают как особый класс состояний (immediate convulsive concussion), не имеющих связи с эпилепсией [12]. При этом специфических изменений ЭЭГ не регистрируется, признаки структурного поражения мозга отсутствуют, а последующее наблюдение подтверждает благоприятный прогноз.

В более отдаленные сроки возможно развитие позднего посттравматического эпилептического синдрома с возникновением одного, нескольких или регулярно повторяющихся эпилептических приступов. Следует отметить, что после легкой ЧМТ, при отсутствии других отягощающих факторов, у исходно здоровых людей риск развития посттравматической эпилепсии приближается к популяционным значениям.

При развитии раннего эпилептического синдрома при легкой ЧМТ необходимо уточнение возможных провоцирующих факторов, выполнение МРТ головного мозга и ЭЭГ, последующее наблюдение. Противозэпилептические средства (карбамазепин, вальпроаты) в течение 1–2 недель в такой ситуации позволяют уменьшить вероятность повторения приступов в острой фазе травматического процесса, однако их длительный прием для предотвращения развития поздней посттравматической эпилепсии считается нецелесообразным.

Пароксизмальные состояния при легких ЧМТ как в остром, так и отдаленном периоде в подавляющем большинстве случаев носят неэпилептический характер [1, 13]. Они могут протекать по типу синкопальных (обморочных) эпизодов, которые являются результатом вегетативной регуляции и неустойчивости сосудистых механизмов. Они провоцируются ортостатическими и вестибулярными нагрузками, болевыми стимулами, резкими запахами, духотой, приемом некоторых лекарственных средств. Реже встречаются пароксизмальная гиперсомния, пароксизмальные дискинезии, транзиторные ишемические атаки, гипертонические кризы, психогенные расстройства и др. Закономерно эпизодическое усугубление симптомокомплекса вегетативной дисфункции, иногда в форме кризовых состояний или панических атак. Не исключается появление или учащение после травмы приступов мигрени. После ЧМТ описано развитие синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции. Распознаванию характера событий помогает дополнительное обследование и наблюдение пациентов.

Сопутствующая алкогольная интоксикация при легкой ЧМТ

Алкоголь неоднозначно влияет на патогенез травматических повреждений мозга, маскирует их клинические проявления, затрудняет изучение анамнеза и процесс



обследования [10, 16]. Действие алкоголя при легкой ЧМТ усугубляет нарушение сознания и амнезию, усложняет их структуру. Даже небольшие дозы алкоголя снижают коммоционный порог, когда физическое воздействие гораздо легче вызывает расстройство интегративных функций мозга, нарушения сознания и памяти. Из-за схожести симптомов травмы и алкогольного опьянения не поддаются однозначному толкованию изменения сознания, нистагм, слабость конвергенции, вестибулярная дисфункция, мышечная гипотония, гипорефлексия, атаксия, вегетативные расстройства, тошнота и рвота. Следует учесть частоту ликворной гипотензии и затруднения венозного оттока на фоне алкогольной интоксикации и общность этих расстройств с признаками травмы. Существенное значение имеет степень алкогольной интоксикации. Тяжелую ЧМТ и легкое опьянение сложно дифференцировать с легкой ЧМТ на фоне выраженного алкогольного опьянения. Легкая ЧМТ на фоне легкой/умеренной алкогольной интоксикации отличается более глубокими нарушениями сознания в момент травмы. Чаще обнаруживается посттравматическая амнезия. Более половины пациентов не могут уверенно сообщить об изменениях уровня сознания в момент травмы. Парадоксально, но обычно наблюдается менее продолжительный цефалгический синдром и более быстрое восстановление самочувствия [10]. При хроническом алкоголизме и на фоне абстиненции у пациентов с травматическим поражением мозга часто развиваются психопатологические нарушения и судорожный синдром. Таким образом, сопутствующее алкогольное опьянение значительно усложняет оценку тяжести ЧМТ и увеличивает вероятность ошибок. В этих случаях чрезвычайно важна не только констатация алкогольного опьянения, но и уточнение его степени с определением уровня алкоголя в крови и моче.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение многих задач по совершенствованию диагностики и лечения легких черепно-мозговых повреждений может быть обеспечено развитием и более широким использованием методов функциональной нейровизуализации, определением в крови специфичных нейромаркеров травматического поражения головного мозга, а также разработкой эффективных методов прогнозирования и профилактики последствий перенесенных нейроtraum.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Potapov A.A., Likhтерman L.B., Kravchuk A.D. et al. *Mild traumatic brain injury: Clinical recommendations*. Moscow: Association of Neurosurgeons of Russia. 2016; 23 p. (in Russian)
2. Shanko Y.G., Sidarovich R.R., Tanin A.T. et al. Epidemiology of traumatic brain injury in the Republic of Belarus. *International Neurological Journal*. 2017;5(91):31–37. doi: 10.22141/2224-0713.5.91.2017.110854. (in Russian)
3. Shanko Y.G. et al. *Practical guideline on neurotraumatology*. Minsk: Belprint. 2010; 347 p. (in Russian)
4. Krueger, E.M. DiGiorgio A.M., Jagid J. et al. Current trends in mild traumatic brain injury. *Cureus*. 2021;10(13):e18434. doi: 10.7759/cureus.18434
5. Vos, P. E. Alekseenko Y., Battistin L. et al. Mild traumatic brain injury: EFNS guidelines on mild traumatic brain injury. *European Journal of Neurology*. 2012;19(2):191–198. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03581.x
6. Mayer A.R., Quinn D.K., Master C.L. The spectrum of mild traumatic brain injury: A review. *Neurology*. 2017;89(6):623–632. doi: 10.1212/WNL.0000000000004214
7. Yakhno N.N. (ed.) *Diseases of the nervous system: manual for physicians*. Moscow: Medpress-inform. 2022;1:536. (in Russian)
8. Alekseenko Y. Consequences of mild traumatic brain injuries: clinical interpretation, treatment and prevention. *Neurology and Neurosurgery, Eastern Europe*. 2017;1:66–75. (in Russian)
9. Alekseenko Y. Paroxysmal conditions in the acute period of mild traumatic brain injuries. *ARS medica. The art of medicine*. 2013;7:151–155. (in Russian)

10. Alekseenko Y. *Mild traumatic brain injury*. Vitebsk: VSMU. 2001; 153 p. (in Russian)
11. *Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population): clinical protocol*. Minsk: Professional publications. 2018; 126 p. (in Russian)
12. Fordington S., Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol*. 2020;267(10):3105–3111. doi: 10.1007/s00415-020-09926-w.
13. LaFrance W.J., Deluca M., Machan J.T., et al. Traumatic brain injury and psychogenic nonepileptic seizures yield worse outcomes. *Epilepsia*. 2013;54(4):718–25. doi: 10.1111/epi.12053
14. Nelson L.D., Temkin N.R., Dikmen S., et al. Recovery after mild traumatic brain injury in patients presenting to us level i trauma centers: a transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury (TRACK-TBI) Study. *JAMA Neurol*. 2019;76(9):1049–1059. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1313
15. Bailes J.E., Dashnaw M.L., Petraglia A.L., et al. Cumulative effects of repetitive mild traumatic brain injury. *Prog Neurol Surg*. 2014;28:50–62. doi: 10.1159/000358765
16. Hoffman J., Yu J., Hoffman J., Kirstein C., et al. Combined effects of repetitive mild traumatic brain injury and alcohol drinking on the neuroinflammatory cytokine response and cognitive behavioral outcomes. *Brain Sci*. 2020;10:876–890. doi: 10.3390/brainsci10110876



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.6.001>



Романова И.С., Кожанова И.Н., Чак Т.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Холина альфосцерат в лечении неврологических нарушений

Статья опубликована в журнале «Здравоохранение», № 10-2022.

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Романова И.С., Кожанова И.Н., Чак Т.А.; сбор и обработка материала – Чак Т.А., Романова И.С.; написание текста – Чак Т.А., Романова И.С.; редактирование текста – Кожанова И.Н., Романова И.С.

Контакты: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyanachak@mail.ru

Резюме

В Республике Беларусь имеется многолетний опыт применения препаратов холина альфосцерата. Представлены результаты клинических исследований влияния холина альфосцерата на выраженность таких нарушений поведения и аффективной сферы, как эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса, а также по влиянию на такие когнитивные нарушения, как снижение памяти и мотивации, дезориентацию, способность к концентрации внимания при цереброваскулярной недостаточности. Наличие отечественного лекарственного средства Церебро производства УП «Минскинтеркапс» существенно расширило доступность холина альфосцерата для пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: ишемические нарушения мозгового кровообращения, холина альфосцерат, Церебро

Romanova I., Kozhanova I., Chak T.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Choline Alfoscerate in the Treatment of Neurological Disorders

The article was published in the journal «Healthcare», No. 10-2022.

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Romanova I., Kozhanova I., Chak T.; collection and processing of the material – Chak T., Romanova I.; writing the text – Chak T., Romanova I.; editing of the text – Kozhanova I., Romanova I.

Contacts: irina.romanova@tut.by, kozhanovairina@mail.ru, tatyanachak@mail.ru

Abstract

The Republic of Belarus has many years of experience in the use of choline alfoscerate preparations. The results of clinical studies of choline alfoscerate on the severity of such behavioral and affective disorders as emotional lability, increased irritability, decreased

interest, as well as on the effect on such cognitive impairments as memory and motivation loss, disorientation, and the ability to concentrate attention in cerebrovascular insufficiency are presented. The availability of the domestic drug Cerepro manufactured by the UC "Minskintercaps" has significantly expanded the availability of choline alfoscerate for patients with chronic cerebrovascular diseases.

Keywords: ischemic disorders of cerebral circulation, choline alfoscerate, Cerepro

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) – гетерогенная по механизмам возникновения группа синдромов, обусловленных стойким дефицитом кровоснабжения мозгового вещества, последствиями перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения и их комбинацией. Формирование ХЦВЗ обусловлено вовлечением в патологический процесс сосудов, в первую очередь малого калибра, в значительной степени – нарушениями микроциркуляции и системной гемодинамики [1]. В последние годы отмечается возросший интерес к проблеме цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), что связано с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью населения от этой патологии [2]. Считается, что сосудистые заболевания наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства [3]. К основным причинам хронических ЦВЗ относят артериальную гипертензию (АГ) с поражением артерий мелкого калибра, атеросклеротическое повреждение сосудов, приводящее к нарушению проходимости крупных вне- и внутричерепных артерий, изменения коагулирующих и реологических свойств крови со склонностью к тромбообразованию, сахарный диабет (СД) [4]. Намного реже основным заболеванием является ревматизм, узелковый полиартериит, системная красная волчанка, гигантоклеточный артериит, мигрень, генетически обусловленные заболевания [3].

Наряду с очаговой неврологической симптоматикой клинику хронической цереброваскулярной недостаточности составляют когнитивные нарушения, которым в последнее десятилетие уделяется большое внимание в связи с их распространением [5]. Когнитивные нарушения (внимание, память, речь, восприятие (гнозис), праксис) при ЦВЗ носят прогрессирующий характер и на определенном этапе достигают выраженности деменции.

Наряду с коррекцией факторов риска при лечении пациентов с ХЦВЗ применяются препараты, оказывающие модулирующее действие на холинергическую и глутаматергическую системы. Большой интерес также вызывает перспектива применения нейропротективных и нейротрофических препаратов, учитывая многокомпонентный механизм их действия [6].

Нейропротекция

Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток – реакций глутамат-кальциевого каскада (антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов и блокаторы кальциевых каналов) [7]. Вторичная нейропротекция направлена на уменьшение выраженности отдаленных последствий



ишемии – на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение оксидативного стресса, нормализацию нейрометаболических процессов, ингибирование апоптоза, уменьшение когнитивного дефицита (антиоксиданты, антигипоксанты, метаболитотропные препараты, ноотропы) [8, 9].

Одним из препаратов, который показал эффективность в лечении ХЦВЗ, в том числе с когнитивными нарушениями, является производное экзогенного холина – холина альфосцерат.

Терапевтические эффекты препарата холина альфосцерата направлены на улучшение нарушенных когнитивных функций. Эти эффекты включают восстановление концентрации внимания и памяти, улучшение умственной и физической работоспособности, эмоционального состояния пациентов, что увеличивает эффективность реабилитационных мероприятий [10].

Впервые препарат был исследован в 1980-х годах. Патент на холина альфосцерат был получен в 1984 году в США компанией Neopharmed SpA, и уже в 1987 году впервые лекарственный препарат был применен в клинической практике у пациентов с когнитивными нарушениями при деменциях, включая болезнь Альцгеймера. Однако, клинические исследования, проведенные в тот период, показали неоднозначные результаты и холина альфосцерат на некоторое время оказался в забвении. Позже, уже в 2000-х, интерес к холина альфосцерату вернулся, и в настоящее время его применяют для лечения деменции, нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы, психоорганического синдрома [11].

Холина альфосцерат обладает холиномиметическим действием, основанным на его способности выделять холин, который является необходимым прекурсором синтеза ацетилхолина в синаптических окончаниях. Ацетилхолин – нейротрансмиттер, играющий важную роль как в периферической, так и ЦНС. Активность холинергических синапсов нарушена при многих заболеваниях, в особенности при когнитивных расстройствах, ишемических и травматических повреждениях нервной системы. Холина альфосцерат позволяет увеличить скорость передачи в холинергических и связанных с ними допаминергических синапсах, активизирует гиппокамп и улучшает память [11]. Его использование у пациентов, в том числе после перенесенного инсульта, улучшает в холинергических нейронах функции рецепторов и мембран, активизирует церебральный кровоток, стимулирует метаболизм в ЦНС, возбуждает ретикулярную формацию. Такое действие приводит к повышению настроения, улучшению умственной деятельности и концентрации внимания [12].

Холина альфосцерат представляет собой транспортную форму холина и предшественник фосфотидилхолина, который потенциально способен предотвращать повреждение мембран: одного из факторов психоорганического инволюционного синдрома. Одним из основных звеньев патогенеза психоорганического инволюционного синдрома является уменьшение холинергической синаптической трансмиссии и повреждение фосфолипидного состава мембраны нейронов [13–15].

Одним из механизмов действия холина альфосцерата является анаболический эффект, проявляющийся в стимуляции мембранного и глицеролипидного синтеза вследствие образования предшественников фосфолипидов мембран из продуктов метаболического распада [16].

Таким образом, холина альфосцерат активизирует холинергическую нейротрансмиссию, повышая пластичность ткани мозга, оказывает мембраностабилизирующую

щее и антиоксидантное действие. Так как холина альфосцерат является естественным предшественником фосфолипидов мембран, введение вещества извне практически не вызывает побочных эффектов [11].

В 2001 году был опубликован анализ результатов тринадцати клинических испытаний, в которых приняли участие в общей сложности 4054 пациента и где оценивали применение холина альфосцерата при различных формах деменционных расстройств дегенеративного, сосудистого или комбинированного происхождения, таких как сенильная деменция альцгеймеровского типа или сосудистая деменция, а также при острых цереброваскулярных заболеваниях, таких как транзиторная ишемическая атака и инсульт. Оценивались дизайн каждого исследования, количество случаев, продолжительность лечения и тесты, используемые для оценки клинической эффективности лекарственного средства. 10 исследований было посвящено расстройствам при деменции, большинство из них было контролируемым испытанием по сравнению с эталонным препаратом или плацебо. Всего в этих исследованиях было оценено 1570 пациентов, 854 из которых в контролируемых исследованиях. Как показали проверенные и соответствующие тесты, такие как мини-оценка психического состояния (Mini-mental State Examination, MMSE) и гериатрическая клиническая оценка Sandoz (Sandoz Clinical Assessment Geriatric – SCAG), введение холина альфосцерата значительно улучшило клиническое состояние пациента. Клинические результаты, полученные с холина альфосцератом, были лучше или эквивалентны тем, которые наблюдались в контрольных группах при активном лечении, и превосходили результаты, наблюдаемые в группах плацебо. Анализ подчеркивает четкую внутреннюю согласованность клинических данных, собранных в различных экспериментальных ситуациях, о воздействии препарата, особенно в отношении когнитивных симптомов (память, внимание), характеризующих клиническую картину деменционных расстройств у взрослых [17].

Терапевтическая полезность холина альфосцерата для облегчения когнитивных симптомов хронических нарушений мозгового кровообращения отличает этот препарат от холинергических предшественников, использовавшихся в прошлом, таких как холин и лецитин. Было проведено три неконтролируемых исследования холина альфосцерата при остром цереброваскулярном инсульте и ТИА с участием 2484 пациентов. Результаты этих исследований позволяют предположить, что этот препарат может способствовать функциональному восстановлению пациентов с церебральным инсультом, что должно быть подтверждено в будущих исследованиях, направленных на установление эффективности препарата в достижении функционального восстановления пациентов с острыми цереброваскулярными заболеваниями [17].

В 2003 году было проведено двойное слепое рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности применения холина альфосцерата 400 мг в форме мягкой желатиновой капсулы у пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести, где у пациентов исследуемой группы наблюдали статистически значимое улучшение показателей по следующим шкалам: Когнитивная Оценочная Шкала Болезни Альцгеймера (ADAS-Cog), MMSE, Шкала-опросник депрессии GDS, Общая Оценочная Шкала Болезни Альцгеймера (ADAS-Total) и Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) – как через 90, так и через 180 дней после начала лечения по сравнению с группой контроля [18].



Важна оценка длительной терапии ЛП холина альфосцерата на когнитивные нарушения наряду с другими последствиями инсульта в восстановительный период. В них отмечена эффективность продолжительной терапии (2 месяца) холина альфосцератом в форме капсул. Применение холина альфосцерата в дозе 400 мг в капсулах 2 раза в сутки в течение 2 месяцев после 14-дневного курса холина альфосцерата в дозе 1000 мг внутривенно 3–4 раза в сутки позволяло уменьшить степень выраженности субъективной и объективной неврологической симптоматики [10].

Холина альфосцерат на фармацевтическом рынке Республики Беларусь

В Республике Беларусь имеется многолетний опыт применения препаратов холина альфосцерата, в частности отечественного лекарственного средства Церепро в мягких желатиновых капсулах по 400 мг производства УП «Минскинтеркапс». На фармацевтическом рынке нашей страны с 2009 г. препарат Церепро выпускается УП «Минскинтеркапс» по лицензионному соглашению с «Abbott/Верофарм» и производится под единым брендом для рынков Республики Беларусь и Российской Федерации. В настоящее время Церепро является брендом № 1 среди всех форм выпуска холина альфосцерата на белорусском рынке в денежном и натуральном (упаковки) эквиваленте, согласно данным IMSHealth (IQVIA MAT 07. 2022г).

Холина альфосцерат входит в основные ограничительные перечни ЛС Республики Беларусь: Перечень основных лекарственных средств (ПОЛС) [19] и Республиканский формуляр лекарственных средств (РФЛС) на 2022 год [20].

Холина альфосцерат включен в клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 8 от 18.01.2018) http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/nevrologii/files/lf/klin_protokol.pdf 1): при когнитивных нарушениях (бактериальный менингит и другие виды менингита, включая вирусные; энцефалит, миелит и энцефаломиелит; внутричерепной и внутрипозвоночный абсцесс и гранулема; последствия воспалительных болезней ЦНС; болезнь Альцгеймера; и др.); с целью нейропротекторной терапии (наследственная атаксия; боковой амиотрофический склероз (болезнь двигательного нейрона); воспалительная полиневропатия (в том числе острая); острый поперечный миелит при демиелинизирующей болезни ЦНС и др.); в качестве парасимпатомиметического средства (рассеянный склероз; энцефаломиелит; оптиконевромиелит; диффузный склероз; острый поперечный миелит при демиелинизирующей болезни ЦНС; подострый некротизирующий миелит; воспалительная полиневропатия (в том числе острая); очаговая травма головного мозга (ушиб); эпидуральное кровоизлияние; травматическое субдуральное кровоизлияние и др.) [21].

Исследование биоэквивалентности препаратов холина альфосцерата

Во многих странах, в том числе в Республике Беларусь, воспроизведенные (генерические) препараты составляют большую часть оборота ЛП на фармацевтическом рынке. Именно их чаще всего применяют при социально значимых и широко распространенных заболеваниях. Данные вопросы имеют важное социальное и экономическое значение, учитывая дороговизну оригинальных ЛП как в период действия патентной защиты, так и после ее окончания. Воспроизведенные ЛП, как правило, значительно дешевле оригинальных, что выгодно как пациенту, так и государству, закупающему их.

Однако, помимо цены, немаловажное значение в решении генерической замены оригинального препарата имеет качество воспроизведенного ЛП. Поэтому обеспечение надежного контроля качества генериков должно являться одной из важнейших задач фармацевтической промышленности любой страны, особенно в ситуации, когда фармацевтический рынок большей частью заполнен воспроизведенными препаратами. Решением задачи может быть предоставление доказательства того, что воспроизведенный ЛП удовлетворяет всем высоким стандартам качества, имеет сопоставимый профиль безопасности и эффективности и применяется по тем же показаниям, что и оригинальный ЛП, с целью «замещения» более дорогого на более дешевый.

Интегрирующим показателем качества генериков является их эквивалентность (взаимозаменяемость) (ВОЗ, 2006 г.) с оригинальным препаратом. Для подтверждения эффективности и безопасности воспроизведенного ЛП оригинальному или другому препарату сравнения необходимы проводимые на здоровых добровольцах сравнительные клинические испытания или исследования биоэквивалентности.

Согласно подходу FDA, терапевтически эквивалентными признаются те лекарственные препараты, которые удовлетворяют следующим общим критериям:

1. Являются фармацевтическими эквивалентами.
2. Являются биоэквивалентными.
3. Подтверждены их безопасность и эффективность.
4. Сопровождаются обоснованной информацией о лекарственном препарате в его инструкции по применению.
5. Производятся в соответствии с текущими правилами надлежащей производственной практики (GMP).

В 2004 году было проведено исследование относительной биодоступности и биоэквивалентности оригинального и генерического ЛП холина альфосцерата в пероральной форме применения (капсулы). В исследовании сравнивались лекарственный препарат Церебро (Верофарм АО, Российская Федерация) и оригинальный препарат Глиатилин® (Italfarmaco S.p.A, Италия). В результате было установлено, что после однократного перорального приема сравниваемые ЛП Церебро и Глиатилин® биоэквивалентны. Среднее значение относительной биодоступности препарата Церебро по отношению к препарату Глиатилин® составило $0,99 \pm 0,15$. Среднее значение отношений максимальных концентраций составило $1,03 \pm 0,19$ [12].

Клинические исследования лекарственного препарата Церебро

На базе неврологических отделений ГКБ № 15 г. Москвы в 2006 г. было проведено открытое клиническое исследование эффективности применения капсулированной формы Церебро в качестве нейропротектора в терапии больных с хронической ишемией головного мозга [22]. В исследование были включены 30 больных с хронической ишемией головного мозга различной степени выраженности. Пациенты были в возрасте от 54 до 74 лет. В ходе исследования анализировались: анамнез заболевания, медицинская документация догоспитального этапа, данные объективного исследования при поступлении, динамика данных соматического и неврологического статуса, результаты клинического биохимического лабораторного и параклинического обследования (анализы крови, мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, данные рентгенологического исследования).



Капсулы Церепро принимались больными в период с 1-го по 60-й день три раза в сутки по одной капсуле в дозе 400 мг. Базисная терапия проводилась всем больным в следующем объеме: ацетилсалициловая кислота перорально по 100 мг один раз в сутки утром через 30 минут после еды; гипотензивная и сосудистая терапия; запрещался прием ноотропных препаратов в течение всего курса.

В исследовании были выделены три базовые точки: 1-е, 30-е и 60-е сутки, на которые исследовалось клиническое состояние больного и проводилась оценка состояния жалоб, когнитивных расстройств, изучалось качество жизни по шкале SF-36. Клиническая эффективность терапии оценивалась у больных на основании: неврологического осмотра с оценкой параметров неврологического статуса; субъективного анализа динамики клинических симптомов и жалоб самими пациентами по данным дневников самооценки, заполняемых пациентами все дни приема препарата. Объективизация динамики жалоб для оценки эффективности действия препарата проводилась с использованием стандартизированной рейтинговой 3-балльной шкалы. Неврологический статус оценивался по баллированной шкале клинических симптомов.

Оценка эффективности действия препарата оценивалась пациентами как значительная, умеренная или слабая. Указанное ранжирование позволяло объективизировать наличие, степень выраженности и динамику клинических симптомов, статуса и жалоб больных, реальность фармакологического эффекта. Оценка уровня интеллектуальных функций проводили по шкале MMSE (Mini mental scale examination) на 1-е, 30-е и 60-е сутки. Мини-тест оценки психического состояния представляет структурированную шкалу оценки когнитивных функций, позволяющую выявить синдром клинически выраженной деменции (при оценке ниже 16 баллов) или легкого снижения когнитивных функций (от 24 до 16 баллов) при максимальном показателе 30 баллов. Для оценки нарушений мышления использовались тесты концептуализации интеллекта и «пятый лишний» как вариант теста исключения понятий. Нарушения внимания оценивали с помощью пробы Мюнстерберга; качество сна – с помощью шкалы SLEEP QUALITY SCALE. В ходе исследования были получены убедительные данные о положительном действии капсулированной формы центрального холиномиметика – Церепро у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Положительное действие препарата обнаруживалось при анализе жалоб пациентов, проведенном по дневникам самоанализа, беседам с больными, при заполнении пациентами специальных регистрационных карт. У пациентов на фоне применения препарата уменьшались выраженность головной боли, шум в голове, регрессировали нарушения памяти. На 30-е и 60-е сутки проведения курса лечения отмечалось повышение оценок концептуализации интеллекта, которые начинали соответствовать среднему уровню, однако сохранялись нарушенными непосредственное запоминание и долговременная память. На 30-е и 60-е сутки тест 10 слов, беглость речи; тест «5 лишний» пациенты выполняли достоверно лучше, чем при начале исследования. При оценке динамики выполнения пробы Мюнстерберга по времени на 30-е и 60-е сутки отмечалась четкая положительная динамика в виде уменьшения времени, необходимого для выполнения данной пробы, что объективно свидетельствует о положительном действии препарата на функциональную активность мозга и интегративные нейродинамические процессы [22]. Уже на 30-е сутки терапии начинает возрастать концептуализация интеллекта, беглость речи; улучшается быстрая

и долговременная память, сон, они становятся более внимательными, чем на первом приеме. На 60-е сутки эта тенденция сохраняется. Проведенное исследование показывает положительное влияние препарата Церепро, капсулы на когнитивную сферу пациентов с хронической ишемией головного мозга, за счет повышения процессов запоминания и мышления, связанных с вниманием. В ходе исследования выяснилось, что эффективность препарата была оценена как слабая у 24% пациентов, умеренная 46%, значительная 30%. По субъективной оценке пациентов, улучшение заключалось в уменьшении выраженности и частоты головных болей, ощущения тяжести в голове, заложенности в ушах, головокружения, шума в голове, утомляемости, общей слабости, нарушений сна. Пациенты отмечали появление ощущения легкости, желание двигаться, уменьшение тревоги, взвинченности [22].

Следом в Москве было проведено еще одно исследование клинической эффективности и переносимости препарата Церепро при лечении пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в амбулаторных условиях [23]. В исследовании приняли участие 60 пациентов, которые проходили курс реабилитации на базе четырех окружных неврологических отделений г. Москвы. Средний возраст пациентов составил $54,6 \pm 5,8$ года. Давность перенесенного инсульта колебалась от 45 до 122 дней, в среднем – $89,2 \pm 8,6$ дня. Тяжесть инсульта у пациентов, включенных в исследование, при балльной оценке от 0 (нет изменений) до 7 (очень грубый дефицит) рассматривалась как умеренно выраженный дефицит – $4,07 \pm 0,07$ балла. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выбранной схемы терапии Церепро. В 1-ю группу вошли 30 пациентов, которым назначалось ежедневное внутривенное капельное введение Церепро 1000 мг/сут в течение 10 дней с последующим приемом препарата в суточной дозе 1200 мг (1 капсула 3 раза в день) на протяжении 6 недель. Во 2-ю группу были включены 30 пациентов, принимавших Церепро в суточной дозе 1200 мг (1 капсула 3 раза в день) в течение 8 недель. Анализ динамики неврологического статуса у пациентов 1-й и 2-й групп показал достоверное уменьшение степени пареза, постепенный регресс чувствительных и координаторных нарушений у пациентов обеих групп к 8-й неделе терапии Церепро. К моменту завершения исследования различной степени выраженности терапевтический эффект у всех 60 (100%) пациентов, в том числе очень хороший – у 7 (11,7%), хороший – у 39 (65%), удовлетворительный – у 14 человек (23,3%). При лечении Церепро достоверно уменьшалась степень выраженности пареза и координаторных нарушений. Улучшились также когнитивные функции пациентов, нормализовалось настроение, уменьшалась выраженность астенических явлений, интенсивность и продолжительность головокружений, головной боли. В целом отмечено повышение активности, способности пациентов к самообслуживанию. Серьезных осложнений и побочных явлений, требовавших применения дополнительных мер, в период применения Церепро не выявлено [23].

Хорошая эффективность и переносимость Церепро у пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга была показана еще в одном клиническом исследовании. Было обследовано 90 пациентов с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга, из них 60 – перенесшие ишемический инсульт (давностью 4–6 мес.) и 30 – с хронической ишемией головного мозга. Все пациенты наряду с базисной терапией (антигипертензивные, антиагреганты или антикоагулянты, гиполипидемические средства) получали препарат Церепро (холина



альфосцерат): по 1000 мг в сутки внутривенно капельно в течение 10 дней, далее перорально по 1200 мг в сутки (по 1 капсуле 3 раза в день) на протяжении 6 недель. Эффективность терапии оценивалась до начала лечения, после окончания внутривенного введения препарата и после завершения приема Церебро на визитах с помощью балльной оценки субъективной выраженности неврологических симптомов, краткой шкалы оценки высших психических функций MMSE, методики оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН), шкалы депрессии Гамильтона, шкалы общего клинического впечатления (CGI), балльной оценки переносимости и эффективности препарата (0–5 баллов). Выявлены достоверный ноотропный эффект препарата, а также его влияние на церебральные и соматовегетативные проявления. При этом оказалось, что общая эффективность лечения оказалась достоверно выше в группе пациентов, перенесших инсульт, за счет уменьшения когнитивных и координаторных нарушений [24].

Таким образом, Церебро – капсулированная форма холина альфосцерата – обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах, улучшает кровоток и усиливает метаболические процессы в ЦНС, активирует ретикулярную формацию; оказывает положительное влияние на познавательные и поведенческие реакции, улучшает функции мозга, воздействуя на патогенетические факторы инволюционного психоорганического синдрома, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность, что является несомненно актуальным для больных с хронической ишемией головного мозга.

■ ВЫВОДЫ

Согласно опубликованным результатам клинических исследований холина альфосцерата, в том числе клинических исследований капсул Церебро, применение этого церебропротектора позволяет снизить выраженность таких нарушений поведения и аффективной сферы у пациентов старческого возраста, как эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса, уменьшить когнитивные нарушения (снижение памяти и мотивации, дезориентация, способность к концентрации внимания) при цереброваскулярной недостаточности.

Наличие отечественного лекарственного средства Церебро производства УП «Минскинтеркапс» существенно расширило доступность холина альфосцерата для пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, в том числе пациентам, имеющим право на бесплатное льготное лекарственное обеспечение (Церебро, мягкие желатиновые капсулы 400 мг входят в ПОЛС).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kamchatnov P, CHugunov A, Osmayeva Z, Minaev D. Chronic cerebrovascular diseases: possibilities of therapy. *Consilium Medicum*. 2019; 21(2):102–107. (in Russian)
2. Denisova E. Topical issues of epidemiology of vascular diseases of the brain in the world (literature review). *Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdavoohraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. 2011;3:4–5. (in Russian)
3. Pizova N. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations and approaches to therapy. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2018;10(1):83–89. (in Russian)
4. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001;32(1):280–99.
5. Zaharov V., YAho N. Treatment of mild and moderate cognitive impairment. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2007;10:797–801. (in Russian)
6. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci*. 2007;257(1–2):264–9.

- Gusev E., Skvorcova V., Platonova I. Therapy of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2003;5(8):21–29. (in Russian)
- Suslina Z., Fedorova T., Maksimova M. Antioxidant therapy for ischemic stroke. *Zhurn. nevrolog. i psikiatr.* 2000;100(10):34–38. (in Russian)
- Ciani E. Inhibition of free radical production or free radical scavenging protects from the excitotoxic cell death mediated by glutamate in cultures of cerebellar granule neurons. *Brain Res*. 1996;728(11):1–6.
- Mishhenko T., Mishhenko V., Lapshina I. Gliatilin in the treatment of post-stroke patients. *Mezhdunar. nevrolog. zhurn.* 2016;4(82):25–31. (in Russian)
- Review of data from clinical studies. *Cerepro, solution for intravenous and intramuscular administration, 250 mg/ml* ООО «Verofarm», Rossiya. (in Russian)
- Report «Determination of the relative bioavailability and bioequivalence of Cerepro (Veropharm AO, Russian Federation) and Gliatilin (Italfarmaco S.p.A, Italy)». 2004. (in Russian)
- Instructions for the medical use of the drug CEREPRO: approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Belarus 13.02.2019 No. 178. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/19_02_1578_i.pdf (accessed 10 July 2022). (in Russian)
- Instructions for the medical use of the drug NEUROCHOLINE: approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Belarus 22.04.2020 No. 469. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/18_12_2887_s.pdf (accessed 10 July 2022). (in Russian)
- Instructions for the medical use of the drug GLIATILIN: approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Belarus 13.03.2017, No. 256. Available at: https://rceth.by/NDfiles/instr/9374_10_11_16_i.pdf (accessed 10 July 2022). (in Russian)
- Khaselev N., Murphy R.C. Structural characterization of oxidized phospholipid products derived from arachidonate-containing plasmemyl glycerophosphocholine. *J. Lipid Res*. 2000;41:564–572.
- Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing*. 2001;122(16):2041–55.
- M. De Jesus Moreno Moreno. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical therapeutics*. 2003;25(1):178–93.
- List of essential medicines (Appendix to the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 65 dated 16.07.2007 (as amended by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 106 dated 18.11.2020). (in Russian)
- Republican form of medicines for 2022 (appendix to the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 97 dated 19.08.2021). (in Russian)
- Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)" (approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 8 dated 18.01.2018). Available at: http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/nevrologii/files/lf/klin_protokol.pdf 1) (in Russian)
- Rumyancheva S., Kravchuk A., Ryzhova D. Therapy of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *RMZH*. 2007;15(4):1–5. (in Russian)
- Bojko A., Batysheva T., Bagir' L. Experience of outpatient use of the drug Cerepro in ischemic stroke in the early recovery period. *Medicinskie novosti*. 2010;3:19–22. (in Russian)
- Kostenko E., Petrova L., Artemova I. Experience of using the drug cerepro (choline alfoscerate) in the treatment of outpatient patients with chronic progressive vascular diseases of the brain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2012;3:24–30. (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.039>
УДК [616.74-009.7]-08-031.84



Лихачев С.А., Миронов С.А.✉

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Лечебно-диагностическая последовательность с применением акупрессуры и АПП-терапии для купирования миофасциальной лицевой боли. Клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Лихачев С.А.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Миронов С.А.

Подана: 30.11.2022
Принята: 19.12.2022
Контакты: crafte@tut.by

Резюме

Миофасциальный болевой синдром (МФБС) – один из самых частых видов соматогенной боли. Опираясь на анамнез, жалобы и неврологический осмотр, зачастую сложно дифференцировать данный вид боли и схожую боль, которая сопровождается другими заболеваниями. Основной отличительной чертой МФБС является наличие триггерных точек, раздражая которые мы вызываем воспроизведение знакомой пациенту боли. МФБС возникает не только в крупных мышцах человека, таких как мышцы туловища, верхних и нижних конечностей, но и в небольших мышцах, таких как мышцы лица, кистей, стоп и др. Формирование триггерных точек в мышцах лица приводит к возникновению выраженных головных и лицевых болей, которые не реагируют на классические методы лечения. В статье авторы представили клинический случай миофасциальной лицевой боли, результаты лечения и наблюдения за данной пациенткой.

Ключевые слова: миофасциальная боль, лицевая боль, триггерная точка, АПП-терапия

Sergey A. Likhachev, Sergey A. Mironov✉

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Therapeutic and Diagnostic Sequence Using Acupressure and APP Therapy for the Relief of Myofascial Facial Pain. Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing – Sergey A. Likhachev; concept and design of the study, collection of material, processing, writing the text – Sergey A. Mironov.

Submitted: 30.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: crafte@tut.by

Abstract

Myofascial pain syndrome (MFPS) is one of the most common types of somatogenic pain. Based on the anamnesis, complaints and neurological examination, it is often difficult to differentiate this type of pain from similar pain that accompanies other diseases. The main distinguishing feature of MFPS is the presence of trigger points, irritating which we cause the reproduction of pain familiar to the patient. MFPS occurs not only in large human muscles, such as the muscles of the trunk, upper and lower extremities, but also in small muscles, such as the muscles of the face, hands, feet, etc. The formation of trigger points in the muscles of the face leads to severe headaches and facial pains that do not respond to classical methods of treatment. In the article, the authors presented a clinical case of myofascial facial pain, the results of treatment and observation of this patient.

Keywords: myofascial pain, facial pain, trigger point, APP therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Из курса анатомии известно, что в теле человека около 850 мышц. Эти мышцы представлены 3 типами мышечной ткани: поперечнополосатой, гладкой, поперечнополосатой сердечной.

Авторам наиболее интересна поперечнополосатая мускулатура, так как эта мускулатура связана с активным движением человека и контролируется им. Именно эта особенность является местом приложения множества экзогенных и эндогенных факторов, которые формируют миофасциальный болевой синдром (МФБС).

В работе с пациентами наиболее часто встречаются МФБС, связанные с мышцами туловища или конечностей, но нельзя забывать и редкие, такие как боли в лице. Данный вид боли наиболее часто относят к диагнозу «миофасциальная лицевая боль».

Термин «миофасциальная лицевая боль» (МЛБ) применяется для обозначения острой или хронической боли в лице, отвечающей международным диагностическим критериям, предложенным Д. Тревелл и Д. Симонсом (1989 г.).

Встречая пациента, который жалуется на боли в лице, прежде чем установить МФБС, врачу необходимо исключить другие причины данной патологии. Далее представлены основные причины лицевой боли [1, 2]:



- 1) тригеминальная вегетативная цефалгия, в том числе «нижний» вариант кластерной головной боли; пароксизмальная гемикрания, гемикрания континуа, односторонние невралгические приступы головной боли (SUNCT-синдром);
- 2) классическая тригеминальная невралгия;
- 3) атипичные формы тригеминальной невралгии: с фоновой болью, с предшествующей (продромальной) болью;
- 4) болевая посттравматическая тригеминальная невропатия;
- 5) персистирующая идиопатическая лицевая боль;
- 6) формы мигрени с иррадиацией боли в область глаза и лица.

Учитывая тематику исследования, авторам интересен именно МФБС лица и шеи.

Данный вид боли характеризуется наличием стойких триггерных точек (ТТ) в мышцах, воздействие на которые изменяет характер местной и отдаленной боли. Зачастую зоны отраженной боли не меняют свою локализацию, однако интенсивность боли изменчива. Боль купируется инактивацией ТТ. Также она реагирует на воздействие провоцирующих факторов (травма, переохлаждение, иммобилизация, длительное выполнение стереотипных движений и др.). Кроме того, пациенты с МФБС лица и шеи часто жалуются на шум в ушах, чувство заложенности, парестезии в области лица и зубов, зрительные расстройства, дермографизм [3].

При работе с пациентами с МФБС авторы применяют разработанную ими лечебно-диагностическую последовательность, включающую 5 этапов [4]:

1. Определение тактильных ориентиров.
2. Формирование миогелозных цепей.
3. Составление карты боли.
4. Определение геометрии боли.
5. Оценка картины боли [4].

Данная последовательность в полном объеме применима и к акупрессуре, и к аппаратно-пунктурной противоболевой терапии (АПП-терапия) при лечении МФБС больших мышц (мышцы спины, нижних конечностей и др.), однако она может быть сокращена до 3 этапов для работы с ТТ, расположенными в опасных зонах (лицо, верхние конечности и др.).

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Описать вариант комбинации акупрессуры и АПП-терапии в лечении сложного МФБС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье описаны клинический случай хронической атипичной лицевой боли у пациентки, диагностика миофасциального генеза боли и лечебный подход.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 34 года, находилась на амбулаторном лечении в РНПЦ неврологии и нейрохирургии с диагнозом «миофасциальная лицевая боль слева». Пациентка предъявляла жалобы на постоянные ноющие, давящие, режущие боли в области лба, висков, щек, ушей, шеи слева. Болевой синдром беспокоил пациентку и днем, и ночью, ограничивая ее социально-бытовую активность, нарушая сон. В связи

с наличием данного болевого синдрома пациентка отмечала отсутствие нормально-го сна в течение последних двух лет.

Анамнез: боли беспокоят с 2020 г. Стоит отметить, что до 2020 г. пациентка наблюдалась у онколога по поводу гормонпродуцирующей макроаденомы гипофиза. Пациентка прошла поэтапное комбинированное лечение, где первым этапом было хирургическое субтотальное удаление опухоли, которое было проведено в клинике США. После успешной операции пациентка была проинформирована о том, что один из участков опухоли располагался в неоперабельной зоне, рядом с проходящей артерией. Поэтому вторым этапом в лечении стало проведение лучевой терапии (гамма-нож), вскоре после которой пациентка стала отмечать появление данных болей. Она проходила дополнительное обследование для уточнения наличия органического генеза боли, при этом органической причины обнаружено не было. За два года пациентка прошла множество курсов лечения – как медикаментозного, так и физиотерапевтического, что не принесло ей желаемого эффекта. В связи с наличием стойкого болевого синдрома пациентка была направлена на консультацию в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Диагноз при направлении: тревожное расстройство. Макроаденома гипофиза, соматотропинпролактинсекретирующая, с супра-латеро-селлярным ростом Knosp 4 (Д43). Состояние после оперативного лечения – трансфеноидальное субтотальное удаление в 2019 г., гамма-нож в 2020 г. Резидуальный фрагмент. Сохраняющаяся активность. До этого пациентке выставлялся диагноз: головная боль напряжения с дисфункцией перикраниальных мышц. Астеноневротический синдром. После проведенного осмотра ей было предложено пройти лечебно-диагностический сеанс акупунктуры для исключения миофасциального генеза боли и определения дальнейшей тактики лечения. На момент осмотра пациентка около полугода принимала венлафаксин 75 мг по 1 капсуле 2 раза в день.

Неврологический статус: в сознании, ориентирована в полном объеме, адекватна, астенизирована. Зрачки равновеликие, движения глаз в полном объеме, спонтанного нистагма нет. Носогубные складки симметричны. На лице гримаса боли. Язык по средней линии. Тонус в конечностях не повышен. Сила в руках и ногах 5 баллов. Сухожильно-периостальные рефлексы равновеликие, оживлены. Патологических рефлексов нет. В позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Определяется зона гиперестезии в области мышц левой половины лица, при этом точки выхода тройничного нерва интактны. Менингеальных знаков, симптомов корешкового натяжения нет. Отмечается дефанс мышц шеи и надплечья слева, больше трапециевидная мышца и мышца, поднимающая лопатку. Кроме этого, были обнаружены ТТ в грудино-ключично-сосцевидной мышце слева. При жевании и повороте головы отмечается нерезкое усиление болей. Стимуляция триггерных точек в височной, жевательной мышцах, мышцах надбровной области вызывает усиление боли.

Мануальное тестирование: во время проведения тестирования пациентка находилась в вертикальном положении. Пальпировались мышцы лица, шеи, надплечий. При пальпации были обнаружены ТТ в левой половине лица: мышце, сморщивающей бровь, затылочно-лобной мышце, височной мышце, жевательной мышце, мышцах шеи и надплечья слева.

В области шеи и надплечья была проведена лечебно-диагностическая последовательность с применением акупунктуры. Для работы с данной областью был



выбран треугольник мышечной боли (ТМБ): располагался в области шеи и надплечья слева. Вершинами ТМБ являлись краниовертебральный переход, остистый отросток позвонка С7, ключично-акромиальное сочленение (рис. 1).

Учитывая, что область лица хорошо иннервирована и обильно кровоснабжается, применение АПП-терапии в этой области опасно, поэтому было принято решение воздействовать на область лица при помощи акупрессуры, используя три первых этапа лечебно-диагностической последовательности. Воздействие производилось в обозначенных зонах (рис. 2).

В исследованных мышцах, расположенных в левой половине лица и описанном ТМБ, при пальпации выявлялись болезненные мышечные тяжи с определяемыми в них триггерными точками. При компрессии ТТ в мышцах вызывалось локальное усиление болевого синдрома, появление парестезий, вегетативной реакции. Боль в пояснице при движениях по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) 8 баллов. Ранговый индекс боли по опроснику боли Мак-Гилл 28 баллов.

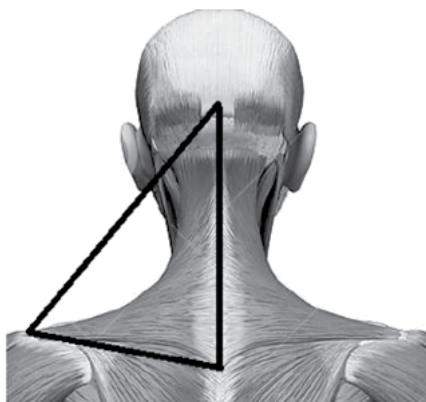


Рис. 1. ТМБ, применяемый авторами для лечения МЛБ
Fig. 1. Muscle pain triangle used by the authors to treat myofascial facial pain

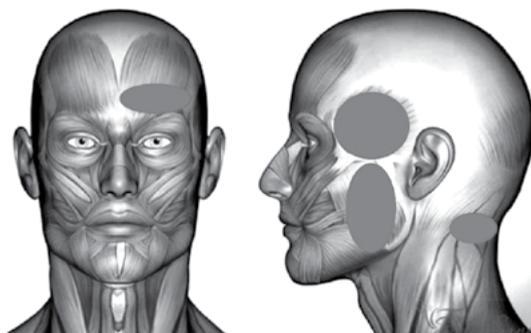


Рис. 2. Зоны воздействия на ТТ
Fig. 2. Areas of influence on trigger points

При проведении лечебно-диагностического сеанса акупрессуры в мышцах лица было выявлено 20 ТТ, в мышцах шеи и левого надплечья – 20 ТТ. Было произведено мануальное воздействие на 40 ТТ. При оценке состояния через 10 минут после процедуры пациентка отмечала усиление знакомого ей болевого синдрома, что патогномонично для миофасциального болевого синдрома.

Перед началом второго сеанса пациентка отмечала, что боли в лице не изменились, но при этом несколько уменьшились боли в шее и надплечье слева.

Второй сеанс лечения проводился в два этапа:

- 1) воздействие в области лица производилось при помощи акупрессуры;
- 2) в области шеи и надплечья применялась АПП-терапия в ТМБ, описанном выше.

Всего было произведено мануальное воздействие на 20 ТТ в области лица, произведено 30 пункций в области шеи и левого надплечья (наибольшее количество ТТ было обнаружено в трапецевидной мышце). Израсходовано 0,1 мл мидокалма. При оценке состояния через 10 минут после процедуры пациентка отмечала усиление боли в области лица, локальную гиперемию, но в зоне проведения АПП-терапии боль отсутствовала (ЦРШ 0 баллов), улучшилась подвижность в шейном отделе позвоночника. Ранговый индекс боли по опроснику боли Мак-Гилл 28 баллов.

Перед началом третьего сеанса пациентка отмечала, что боли в надплечьях и шее ее не беспокоили, но сохранялись боли в области лица, при этом пациентка заметила, что приступы боли стали реже, как в ночное, так и в дневное время. Также уменьшилось количество принимаемых обезболивающих препаратов. На данном сеансе воздействие было только на область лица, при этом пациентка отметила ощутимое снижение болевой реакции на раздражение ТТ. При оценке состояния через 10 минут после процедуры пациентка не отмечала болезненности в области воздействия, боль, отдающую в область наружного слухового прохода (ЦРШ 1–2 балла).

Всего за курс лечения проведены 5 сеансов акупрессуры ежедневно и 1 сеанс АПП-терапии, болевой синдром купировался, нормализовался сон. Затем пациентке проводились контрольные манипуляции с промежутком 1 день в течение недели, затем с промежутком в 2 дня в течение недели, после курс лечения был завершен. В течение этих 2 недель пациентка постепенно отменяла венлафаксин в связи с его предыдущей неэффективностью.

Примерно через неделю от пройденного курса лечения и отмены препарата у пациентки случился рецидив боли, при осмотре пациентки и проведении мануального мышечного тестирования не обнаружено появления новых ТТ в исследуемых мышцах. Вследствие этого было принято решение добавить к лечению amitriptilin 25 мг по ½ таблетки 2 раза в день. После назначения данного препарата пациентка отметила полное купирование болевого синдрома. На момент написания статьи безболевой период составляет более 1 месяца.

Таким образом, сочетанное применение акупрессуры и АПП-терапии с локальным введением инъекционной формы толперизона (мидокалм) на смежных областях боли показало свою противоболевую эффективность относительно миофасциальной лицевой боли.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм является универсальным для обнаружения и инактивации ТТ практически во всех группах мышц. К большим группам мышц, таким как мышцы спины и ног, данный алгоритм применим в полном объеме, как для акупрессуры, так и для АПП-терапии. К группам мышц, расположенным в опасных зонах, таких как лицо и верхние конечности, алгоритм также применим, но в сокращенном варианте и только для акупрессуры. Комбинация АПП-терапии и акупрессуры в разрешенных зонах показала свою эффективность в купировании МЛБ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parkhomenko E.V., Nartov S.E., Karpov D.Yu. Persistent idiopathic facial pain: a difficult path to a difficult diagnosis. *RMJ*. 2017;24:1738–1744.
2. Benoliel R., Birman N., Eliav E. The International Classification of Headache Disorders: Accurate diagnosis of orofacial pain? *Cephalalgia*. 2008;28:752–762. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01586
3. Ferguyson L.U., Gervin R. *Treatment of myofascial pain. Clinical Guide*. M.: MEDpress-inform. 2000; 544 p. (in Russian)
4. Likhachev S.A., Mironov S.A. Therapeutic and diagnostic sequence for myofascial pain syndrome. *Peer-reviewed collection of scientific papers "Topical Issues of Neurology and Neurosurgery"*. 2021;24:130–141. (in Russian)
5. Likhachev S., Mironov S., Murzo E. Treatment of Myofascial Pain Syndrome with the Help of Semi-Automatic Analgesic Device "PPA-01". *Neurology and Neurosurgery Eastern Europe*. 2021;11(2):145–55. (in Russian)



Рушкевич Ю.Н.¹, Мальгина Е.В.¹✉, Гусина А.А.², Галиевская О.В.¹, Переверзева О.В.¹, Кабирова Н.А.¹, Корбут Т.В.¹, Лихачев С.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Семейный боковой амиотрофический склероз (патогенные мутации в гене SOD1): собственные клинические наблюдения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Рушкевич Ю.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи; Лихачев С.А. – редактирование статьи; Гусина А.А., Корбут Т.В., Кабирова Н.А. – сбор и анализ клинических данных; Мальгина Е.В., Галиевская О.В., Переверзева О.В. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Подана: 28.11.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: malgina1908@gmail.com

Резюме

Мутации в гене супероксиддисмутазы 1 (SOD1) связаны с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) – нейродегенеративным заболеванием, преимущественно поражающим верхние и нижние двигательные нейроны, характеризующимся неуклонным прогрессированием и развитием мышечных атрофий, спастичности, пирамидных знаков. На сегодняшний день описано более 180 различных мутаций гена SOD1, включая точечные мутации, делеции и инсерции по пяти экзонам гена SOD1. Большинство мутаций наследуется по аутосомно-доминантному типу. Семейный БАС выявляется у каждого 10-го пациента, то есть в 10% случаев. Мутация в гене SOD1 ассоциирована с более ранним (до 40 лет) дебютом БАС, а также с его более быстрой и агрессивной прогрессией, приводя в конечном итоге к гибели пациентов, чаще от дыхательной недостаточности. Медико-генетическое исследование БАС имеет большое значение для понимания сложных патогенетических механизмов, ведущих к дегенерации двигательных нейронов. В настоящем исследовании мы представляем описание собственных клинических генетически подтвержденных случаев бокового амиотрофического склероза с гетерозиготной мутацией в гене SOD1 для демонстрации особенностей клинической картины и наследственного анамнеза наших пациентов.

Ключевые слова: нейродегенеративное заболевание, боковой амиотрофический склероз, клинический случай, молекулярно-генетическая диагностика, SOD1



Yulia N. Rushkevich¹, Ekaterina V. Malgina¹✉, Asya A. Gusina², Olga V. Haliyeyskaya¹,
Olga V. Pereverzeva¹, Nadezhda A. Kabirova¹, Tatiana V. Korbut¹, Sergey A. Likhachev¹

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis (Pathogenic Mutations in the SOD1 Gene): Own Clinical Observations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yulia N. Rushkevich – development of the concept and design of the study, editing of the article; Sergey A. Likhachev – editing the article; Asya A. Gusina, Tatiana V. Korbut, Nadezhda A. Kabirova – collection and analysis of clinical data; Ekaterina V. Malgina, Olga V. Haliyeyskaya, Olga V. Pereverzeva – review of publications on the topic of the article, writing the text of the article.

Submitted: 28.11.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: malgina1908@gmail.com

Abstract

Mutations in the superoxide dismutase 1 (SOD1) gene are associated with amyotrophic lateral sclerosis, a neurodegenerative disease predominantly affecting upper and lower motor neurons, characterized by steady progression and development of muscle atrophy, spasticity and pyramidal signs. To date, more than 180 different mutations of the SOD1 gene have been proposed, including point mutations, deletions, and insertions in five exons of the SOD1 gene. Most mutations are inherited in an autosomal dominant manner. Familial ALS is detected in every 10 patients, that is, in 10% of cases. A mutation in the SOD1 gene is associated with an earlier (up to 40 years) onset of ALS, as well as with its more rapid and aggressive progression, leading to the development most often in observable patients, most often from respiratory failure. Medical genetic study of ALS is important for studying the complex pathogenetic mechanisms associated with motor neuron degeneration. In this study we present our own clinical descriptions of genetically confirmed cases of amyotrophic lateral sclerosis with a heterozygous mutation in the SOD1 gene to demonstrate the features of the clinical picture and hereditary history of our patients.

Keywords: neurodegenerative disease, amyotrophic lateral sclerosis, clinical case, molecular genetic diagnostics, SOD1

■ ВВЕДЕНИЕ

Боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой генетически гетерогенное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание ЦНС, характеризующееся гибелью мотонейронов (МН) в коре и стволе головного мозга, а также в спинном мозге.

В 90% случаев БАС возникает спорадически. Семейный БАС (наличие у родственников пациента подтвержденных случаев БАС или лобно-височной деменции)

выявляется у каждого 10-го пациента, то есть в 10% случаев [1, 2]. Выделяют более 25 генетических локусов, ассоциированных с семейными и спорадическими формами заболевания. Выявляемость мутаций в тех или иных генах у пациентов с БАС варьирует в зависимости от исследуемой популяции, при этом идентифицировать генетический дефект удается в 68% семейных случаев заболевания и лишь у 11% пациентов со спорадической формой БАС [3].

Первым геном, для которого была установлена связь с развитием БАС, был ген, кодирующий Cu/Zn-зависимую супероксиддисмутазу 1 (SOD1). Мутации в нем возникают в 15–20% случаев при семейной форме БАС и примерно в 1% случаев – при спорадической [4, 5]. Экспансия гексануклеотидных повторов GGGGCC в интроне 1 гена C9orf72 считается самым частым повреждением в европейской и североамериканской популяциях: она выявляется при семейной форме БАС в среднем в 40% случаев, при спорадической – в 7–11% случаев [3].

Фенотип БАС отличается в зависимости от генетического дефекта, типа наследования, возраста дебюта болезни, скорости прогрессирования, наличия когнитивных и других неврологических нарушений и т. д. Проведение медико-генетического исследования показано у пациентов с БАС с наследственным отягощенным анамнезом, когнитивными нарушениями.

В настоящем исследовании мы представляем собственные клинические описания генетически подтвержденных случаев бокового амиотрофического склероза с гетерозиготными мутациями в гене SOD1 для демонстрации особенностей клинической картины и наследственного анамнеза наших пациентов.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациент П., 1973 г. р., наблюдается с жалобами на затруднения речи, изменение голоса, слабость в конечностях, невозможность самостоятельной ходьбы.

Анамнез болезни: с 2013 года заметил появление гнусавого оттенка голоса, в течение года присоединилась слабость в левой ноге. В 2014 году присоединилась слабость в правой ноге. Амбулаторно установлен диагноз: бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди с умеренным бульбарным синдромом, тетрапарезом – легким верхним, умеренным проксимальным, легким дистальным нижним. Проводился дифференциальный диагноз с БАС. В последующем заболевание медленно прогрессировало в виде нарастания гнусавости голоса, дизартрии и выраженности степени пареза в ногах до умеренной. В 2015 году присоединилась слабость обеих рук, больше проксимально. В 2017 году стал пользоваться тростью при ходьбе, появилась одышка при физической нагрузке. В мае 2019 г. присвоена первая группа инвалидности, в июле 2019 г. стал пользоваться ходунками. Проходил неоднократные курсы стационарно-го лечения в неврологическом отделении РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Наследственный анамнез отягощен: у родной сестры отца установлен диагноз БАС, шейно-грудной дебют в 75 лет. Она также наблюдалась в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Дебют заболевания был со слабости в верхних конечностях, после чего присоединились слабость в нижних конечностях и бульбарные нарушения. Течение заболевания было медленно прогрессирующим, умерла пациентка в возрасте 80 лет. Две другие сестры здоровы. Родители пациента живы, проявлений болезни не отмечают. Родословная пациента приведена на рис. 1.

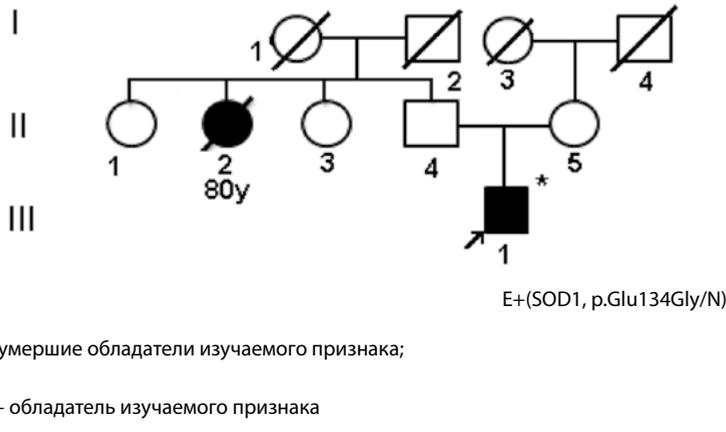


Рис. 1. Родословная пациента П.

Примечания: E – высокопроизводительное секвенирование; 80y – возраст смерти; II-2, III-1 – пациенты с мышечной слабостью; * исследование документально подтверждено.

Fig. 1. Genealogy of patient P.

Notes: E – high-throughput sequencing; 80y – age of death; II-2, III-1 – patients with muscle weakness; * research is documented.

Объективный статус (2020 год): общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Передвигается с помощью инвалидного кресла в течение последних 3 месяцев. Вес – 65 кг. Рост – 173 см. Индекс массы тела (ИМТ) 21,7. Частота дыхания 15 в минуту, SpO₂ сидя 98%, пульс 100 ударов в минуту. Спирометрия: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 64%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 69%.

Неврологический статус: в сознании, ориентирован, адекватен. Черепные нервы: зрачки D=S. Движение глазных яблок в полном объеме. Положительный синдром ресниц слева. Легкая слабость мимических мышц. Фасцикуляции подбородка. Глоточный рефлекс вызывается, снижен. Подвижность мягкого нёба снижена. Легкое ограничение подвижности языка, легкие фасцикуляции и гипотрофия языка. Умеренная дисфония, дизартрия, легкая дисфагия. Глубокие рефлексы с рук и ног равновеликие, высокие. Мышечная сила с рук: проксимально 4 балла, дистально справа 3–3,5 балла, слева 3,5 балла, с ног проксимально 2–2,5 балла, дистально 1–1,5 балла. Мышечный тонус снижен. Нарушений чувствительности не выявлено. Координаторные пробы: пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, коленопяточную пробу не выполняет из-за слабости. Все виды чувствительности сохранены. Менингеальных знаков нет. Сидит самостоятельно в инвалидном кресле.

Данные проведенных лабораторно-инструментальных исследований

Общий анализ крови и мочи без особенностей. Электронейромиография (ЭНМГ): признаки заинтересованности переднероговых структур спинного мозга. Имеется

также патология моторных волокон обоих срединных и локтевых нервов аксонального характера. КФК – 325,1 Ед/л. МРТ головного мозга: в правой лобной доле в базальных отделах – единичный мелкий очаг глиоза, признаки арахноидальной кисты левой височной области (12×27×25 мм). МРТ шейного отдела позвоночника: начальные дегенеративно-дистрофические изменения. УЗИ щитовидной железы: диффузные изменения паренхимы щитовидной железы.

При молекулярно-генетическом исследовании у пробанда выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.401A>G в 5-м экзоне гена SOD1 (chr21:33040827) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты (NM_000454.4, p.Glu134Gly). Вариант не зарегистрирован в контрольных выборках gnomADExomes и gnomADGenomes. Алгоритмы предсказания патогенности характеризуют этот вариант как патогенный. По совокупности сведений выявленный вариант нуклеотидной последовательности классифицирован как вероятно патогенный, являющийся вероятной причиной заболевания.

Установлен клинический диагноз: семейный боковой амиотрофический склероз (патогенная мутация в гене SOD1), бульбарный дебют, с умеренным бульбарным синдромом, тетрапарезом – умеренным в руках, выраженным в ногах.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациент С., 1971 г. р., наблюдается с жалобами на слабость в ногах (больше в правой), в руках (больше в левой), слабость мышц спины, похудание правой ноги.

Анамнез болезни: отметил появление неловкости в правой ноге при ходьбе с июня 2019 г., через два месяца присоединилась слабость в правой стопе и левой руке. Болезнь прогрессирует в виде появления слабости в левой ноге и правой руке. Выполнил амбулаторно МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Наследственный анамнез отягощен. Имеет двух братьев по отцовской линии, у одного из них в 2011 году диагностирован БАС (наблюдался в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, умер в 2013 году в возрасте 42 лет); племянница по линии родного брата умерла в 18 лет (наблюдалась в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, выставлен диагноз БАС). У второго брата 4 детей в возрасте 16–17 лет, признаков заболевания не имеют. У отца в 38 лет возникли прогрессирующая слабость и гипотрофия мышц рук и ног, умер в возрасте 40 лет. У родной сестры отца пациента также была прогрессирующая слабость в конечностях, умерла в возрасте 34 лет. Со слов пациента, у бабушки по линии отца были признаки слабости нижних конечностей, умер в возрасте 39 лет. Родословная пациента приведена на рис. 2.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Рост – 170 см, масса тела – 67 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 23,2. Частота дыхания 15 в минуту, SpO₂ сидя 96, пульс 74 удара в минуту.

Неврологический статус: в сознании, ориентирован, контактен. Зрачки равновеликие, глазодвигательных нарушений нет. Носогубные складки симметричны, язык по средней линии. Язык спокоен, мягкое нёбо фонировано. Сила мимической мускулатуры достаточная. Легкие рефлексы орального автоматизма. Гипотрофия мышц плечевого пояса больше справа, легкая гипотрофия первого межпальцевого промежутка, сглаженность тенара правой кисти. Гипотрофия правой ноги. Сила в руках

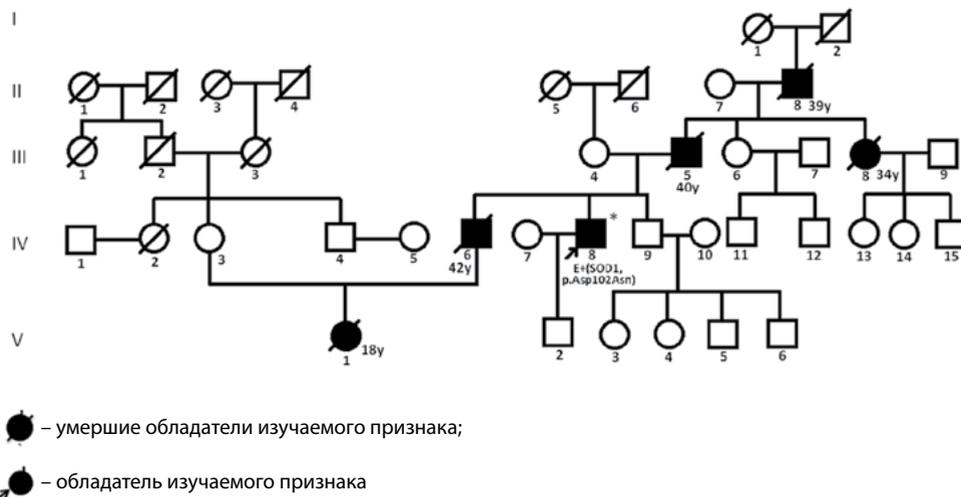


Рис. 2. Родословная пациента С.

Примечания: E – высокопроизводительное секвенирование; 42y – возраст смерти; II-2, III-1 – пациенты с мышечной слабостью; * исследование документально подтверждено.

Fig. 2. Genealogy of patient C.

Notes: E – high-throughput sequencing; 42y – age of death; II-2, III-1 – patients with muscle weakness; * research is documented.

проксимально 5 баллов, дистально справа 4 балла, слева 5 баллов. В ногах проксимально справа 3 балла, слева 4 балла, дистально слева 5 баллов, справа 0 баллов. Глубокие рефлексы в руках равновелики, средней живости, в ногах – коленный снижен справа, ахиллов справа не вызывается. Патологических знаков нет. Фасцикуляции мышц плечевого пояса, икроножных мышц. Расстройств чувствительности нет. Координаторные пробы выполняет. Походка паретическая. Степпаж справа.

Данные проведенных лабораторно-инструментальных исследований

Общий анализ крови и мочи без особенностей. В биохимическом анализе крови: КФК – 353,2 Ед/л. ЭНМГ: данные в пользу генерализованного переднерогового поражения. УЗИ мышц: определяются фасцикуляции умеренной частоты справа – в грудных мышцах, мышцах рук, поясницы. Определяются фасцикуляции умеренной частоты в мышцах бедер обеих ног. Эхогенность мышц незначительно повышена, эхоструктура – без особенностей. МРТ головного мозга: в полушариях головного мозга – единичные очаги до 3–4 мм, гиперинтенсивные на T2ВИ (вероятно, сосудистого генеза). МРТ шейного отдела позвоночника: МР-признаки дегенеративно-дистрофических изменений в шейном отделе позвоночника.

При молекулярно-генетическом исследовании у пробанда выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.304G>A в 4-м экзоне гена SOD1 (chr21:33040827) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты (NM_000454.4,

p.Asp102Asn). Вариант не зарегистрирован в контрольных выборках gnomADExomes и gnomADGenomes. Алгоритмы предсказания патогенности характеризуют этот вариант как патогенный. По совокупности сведений выявленный вариант нуклеотидной последовательности классифицирован как вероятно патогенный, являющийся вероятной причиной заболевания.

Установлен клинический диагноз: семейный боковой амиотрофический склероз (патогенная мутация в гене SOD1), пояснично-крестцовый дебют, с трипарезом – легким в правой руке и левой ноге, в правой ноге умеренным проксимальным, плегией дистально.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Новые технологии картирования генов позволили идентифицировать более 25 генов патогенеза БАС (рис. 3). В 1993 году обнаружили, что ген, кодирующий SOD1, имеет мутации у пациентов с БАС, что сделало его первым идентифицированным геном БАС [5, 6].

На сегодняшний день описано более 180 различных мутаций гена SOD1, включая точечные мутации, делеции и инсерции по пяти экзонам гена SOD1 [5]. Большинство мутаций наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов. Главным компонентом этой системы

Protein	RNA binding protein	Normal function	Disease	Reference
TDP-43	Yes	RNA metabolism	ALS (FTLD/ALS)	Sreedharan et al. (2008) and Kirby et al. (2010)
FUS	Yes	RNA metabolism	ALS (FTLD/ALS)	Kwalekowski et al. (2009) and Vance et al. (2009)
SOD1	No	Oxidative stress	ALS	Rosen et al. (1993) and Andersen (2006)
C9orf72	Yes	RNA metabolism/RNA processing, nucleocytoplasmic transport	ALS, FTLD/ALS, FTD	DeJesus-Hernandez et al. (2011) and Renton et al. (2011)
Ataxin-2	No	Caspase activation, TDP-43 modification	ALS, PD, Ataxias	Eiden et al. (2010)
Tau	No	Microtubule homeostasis	FTD, AD, Tauopathy	Lin et al. (2017)
OPTN	No	Autophagy	ALS	Maryama et al. (2010)
PFN1	No	Cytoskeleton, actin polymerization	ALS	Wu et al. (2012)
hnrNP1, hnrNP2B1	Yes	RNA metabolism and transport	ALS, FTLD/ALS, FTD	Kim et al. (2013)
VAPB	No	Vesicle trafficking	ALS	Nishimura et al. (2004, 2005)
VCP	No	Protein degradation	ALS, FTLD/ALS, FTD, MJD, HD, PD	Johnson et al. (2010)
SETX	Yes	DNA/RNA Helicase, RNA Metabolism	ALS	Chen et al. (2004)
DCTN1	No	Axonal transport	ALS, FTLD/ALS	Münch et al. (2004, 2005)
NEFH	No	Neurofilament component	ALS	Figlewicz et al. (1994)
ALS2	No	Rho GEF, Vesicle transport	Juvenile ALS	Hadano et al. (2001) and Yang et al. (2001)
CHMP2B	No	Vesicle transport	ALS, FTD	Parkinson et al. (2008) and Cox et al. (2010)
ANG	Yes	RNA metabolism	ALS, FTLD/ALS	Greenway et al. (2004, 2006)
UBQLN2	No	Targeting misfolded proteins to proteasome, autophagy	ALS, FTLD/ALS	Deng et al. (2011)
SOSTM1	No	Autophagy, NFkB activator	ALS, FTLD/ALS	Fecto et al. (2011)
TUBA4A	No	Microtubule component	ALS	Smith et al. (2014)
7TBK1	No	NFkB activator, vesicle transport, autophagy	ALS	Crulli et al. (2015) and Freischmidt et al. (2015)
C21orf2	No	Cilia formation, DNA repair	ALS	van Rheenen et al. (2016)
NEK1	No	Cilia formation, DNA repair	ALS	Kenna et al. (2016)
CHCHD10	No	Oxidative Phosphorylation	ALS, FTLD/ALS, FTD	Bannwarth et al. (2014) and Johnson et al. (2014)
TAF 15	Yes	RNA Metabolism	ALS	Couthouis et al. (2011)

Рис. 3. Наиболее распространенные гены, связанные с БАС и другими нейродегенеративными заболеваниями. Перечислены известные биологические функции каждого белка [7]

Fig. 3. A list of the most common genes associated with ALS and other neurodegenerative disorders. Known biological functions of each protein are presented [7]



является сеть ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза (GPX), каталазы (CAT) и параоксоназы (PON) [8]. Среди ферментов АОЗ в первую очередь следует выделить супероксиддисмутаза – антиоксидант, представляющий первое звено защиты. Этот фермент находится во всех клетках, потребляющих кислород. Роль супероксиддисмутаза заключается в ускорении реакции превращения токсичного для организма кислородного радикала (супероксида) в перекись водорода и молекулярный кислород. У млекопитающих известно три типа супероксиддисмутаза: цитозольная (Cu/Zn-SOD; SOD1), митохондриальная (Mn-SOD; SOD2) и внеклеточная (EC-SOD; SOD3) [8]. Ген SOD1 локализован на хромосоме 21q22.1 и состоит из 5 экзонов, кодирующих металлоэнзимы с 153 аминокислотами. Основная функция SOD1 – детоксикация супероксидных свободных радикалов. Дегенерация нейронов возникает из-за накопления токсичного супероксида, происходящего вследствие мутации в гене SOD1 [8]. При семейных SOD1-ассоциированных формах БАС у пациентов выявляется белок SOD1 в составе убиквитинированных включений, которые локализуются в цитоплазме мотонейронов и глии передних рогов спинного мозга. Генетические анализы у больных семей показали присутствие мутации и у их здоровых родственников, у которых заболевание не проявилось [9].

Для большинства генов, ассоциированных с БАС, показана аллельная гетерогенность с существованием различных мутаций, ведущих к одному и тому же клиническому фенотипу. С другой стороны, некоторые гены БАС плеiotропны, то есть одна и та же мутация может приводить к возникновению различных клинических фенотипов [10].

Мутации в гене SOD1 приводят к развитию БАС [9]. Степень вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов может быть разной, однако в большинстве случаев формируется смешанный парез. Мутация в гене SOD1 ассоциирована с более ранним (до 40 лет) дебютом БАС, а также с его более быстрой и агрессивной прогрессией, приводя в конечном итоге к гибели пациентов, чаще от дыхательной недостаточности [11].

В представленных нами клинических описаниях генетически подтвержденных случаев БАС с мутациями в гене SOD1 прослеживаются чаще раннее начало болезни (до 40 лет), смешанный характер парезов с большим преобладанием вовлечения нижнего мотонейрона, отсутствие когнитивных нарушений. Также выявлены различие клинических фенотипов, дебюта заболевания, скорости прогрессирования симптоматики, разные варианты нуклеотидных последовательностей в разных экзонах гена SOD1 (пациент П. – с.304G>A в 4-м экзоне, пациент С. – с.401A>G в 5-м экзоне).

В первом клиническом наблюдении описаны два случая семейного БАС с подтвержденной мутацией в гене SOD1 у одного из пациентов. Обращает на себя внимание медленное течение (1 пациентка – длительность БАС более 5 лет, 2-й – болен 9 лет), преимущественное поражение нижнего мотонейрона в клинической картине БАС (бульбарные дизартрия и дисфония, отсутствие псевдобульбарных нарушений, слабость мимической мускулатуры), вовлечение верхнего мотонейрона проявилось высокими глубокими рефлексамии. Медленное нарастание симптоматики и клиника переднерогового поражения были причиной проведения дифференциального диагноза с болезнью экспансии – бульбоспинальной амиотрофией Кеннеди.

Второе клиническое наблюдение демонстрирует значительную наследственную отягощенность – 6 пациентов в семье, из них 3 – наблюдались в РНПЦ неврологии

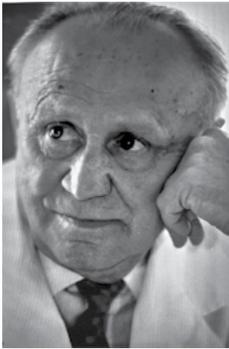
и нейрохирургии. Течение БАС в данном случае отличается схожим спинальным дебютом и быстро прогрессирующим течением заболевания. Родной брат пациента при появлении первых клинических симптомов заболевания наблюдался амбулаторно с диагнозом «невропатия локтевого нерва», но в дальнейшем клиническая картина в течение года быстро прогрессировала до тетрапареза. Дочь брата пациента впервые попала в поле зрения РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 17 лет с вялым прогрессирующим тетрапарезом, проводился дифференциальный диагноз с аутоиммунным демиелинизирующим поражением нервной системы, порфирией. Стремительное нарастание двигательного дефицита, присоединения нарушений речи и дыхания на фоне доказанного нейронального поражения, отягощенного наследственного анамнеза позволили установить диагноз БАС.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные клинические наблюдения пациентов с БАС продемонстрировали, что мутации в гене приводят к возникновению меж- и внутрисемейной гетерогенности клинических фенотипов БАС, разным темпам прогрессирования болезни, разной скорости инвалидизации пациентов, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику заболевания несмотря на редкость таких случаев. Медико-генетическое исследование БАС имеет большое значение для понимания сложных патогенетических механизмов, ведущих к дегенерации двигательных нейронов. Тем не менее причина примерно трети случаев семейного БАС и большинства случаев спорадического БАС остается неизвестной. Идентификация оставшихся генов представляет собой серьезную проблему, для решения которой изучаются новые подходы к медико-генетическому тестированию. В настоящее время в РНПЦ неврологии и нейрохирургии совместно с РНПЦ «Мать и дитя» ведется научно-исследовательская работа, в рамках которой стало возможным исследование наиболее частых мутаций, вызывающих БАС. Доклиническую ДНК-диагностику и медико-генетическое консультирование выполняют только для совершеннолетних родственников I степени родства пациента с установленной мутацией после подписания ими информированного согласия. У членов семьи, находящихся в группе риска, могут быть различные основания для их выполнения: уменьшить чувство неопределенности, составить принципиальные планы на будущее, принять решение о планировании семьи.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Haverkamp L, Appel V, Appel S. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. *Brain*. 1995;118:707–719.
2. Logrosino G, Traynor B, Hardiman O. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 1995;79:6–11.
3. Abramicheva N, Lisogorskaya E, Shpiluykova Yu. Molecular structure of amyotrophic lateral sclerosis in the Russian population. *Neuromuscular diseases*. 2016;4(4):21–27. (in Russian)
4. Renton A, Chio A, Traynor B. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *NatNeurosci*. 2014;17(1):17–23.
5. Rosen D, Siddique T, Patterson D. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362:59–62.
6. Kato S, Kawata A, Oda M. Absence of SOD1 gene abnormalities in familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement without Lewy-body-like hyaline inclusions. *Acta Neuropathol*. 1996;92(5):528–533.
7. Di Gregorio S, Duennwald M. ALS Yeast Models – Past Success Stories and New Opportunities. *Front. Mol. Neurosci*. 2018;11:394.
8. Kolesnikova L, Bairova T, Pervushina O. Ethno-genetic markers of antioxidant system (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;92(4):166–171. (in Russian)
9. Bruijn L, Becher M, Lee M. ALS-linked SOD1 mutant G85R mediates damage to astrocytes and promotes rapidly progressive disease with SOD1-containing inclusions. *Neuron*. 1977;18(8):327–38.
10. Roggenbuck J, Quick A, Kolb S. Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. *Genet Med*. 2017;3(19):267–274.
11. Lihachev S, Rushkevich Y, Korbut T. Amyotrophic lateral sclerosis – modern prospects for treatment. *Medical Journal*. 2009;1:132–135. (in Russian)
12. Shpiluykova Yu, Rosliakova A, Zakharova M. Presymptomatic genetic counseling in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscular diseases*. 2017;7(4):50–55. (in Russian)



100 лет со дня рождения академика И.П. Антонова

28 декабря исполняется 100 лет со дня рождения талантливого ученого, известного клинициста-невропатолога, академика Национальной академии наук Беларуси, члена-корреспондента Российской академии медицинских наук, заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии, народного врача Беларуси Игнатия Петровича Антонова.

И.П. Антонов родился в деревне Будница Витебской области. В 1940 г. он с отличием окончил Витебскую фельдшерско-акушерскую школу и в том же году поступил в Витебский медицинский институт. Великая Отечественная война прервала его учебу в институте. С оружием в руках защищал И.П. Антонов честь и независимость нашей Родины. Он прошел с боями от Волгограда до Кенигсберга. Освобождая Белоруссию от немецких захватчиков в составе танкового взвода Героя Советского Союза Н.И. Колычева, ворвался в числе первых в город Минск, где был ранен.

После демобилизации из рядов Советской армии И.П. Антонов продолжал учебу в Минском медицинском институте, который окончил с отличием в 1950 г. Уже в студенческие годы он проявлял большие способности к научной работе. Помноженные на трудолюбие, они полностью раскрылись в Белорусском НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, где он начал работать клиническим ординатором.

Первые исследования И.П. Антонова были посвящены изучению вопросов клиники и диагностики гриппозных заболеваний нервной системы. Эти работы легли в основу успешно защищенной в 1955 г. кандидатской диссертации. В этом же году он был избран по конкурсу на должность ассистента, а затем доцента (1959 г.) кафедры нервных болезней Белорусского института усовершенствования врачей. Лекции и практические занятия И.П. Антонова всегда отличались теоретической глубиной и насыщенностью фактическим материалом. В 1962 г. в интересах развития неврологической, нейрохирургической и физиотерапевтической служб в Белоруссии он назначается директором НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии Минздрава БССР.

Крупным вкладом в медицинскую науку явились исследования И.П. Антонова по клинике, диагностике и лечению цистицеркоза головного мозга. В этом многоплановом

исследовании широко раскрылись его творческий научный потенциал и способности большого организатора научных исследований. Предложенный им солитеровый антиген широко применяется в лабораторной диагностике и в настоящее время. Комплексное изучение цистицеркоза головного мозга позволило накопить богатейший материал по этой проблеме, который был обобщен в блестяще защищенной в 1966 г. докторской диссертации. Спустя год И.П. Антонову присваивается звание профессора. Его научная и организаторская деятельность служит примером и способствует творческому росту целой плеяды молодых научных работников. В 1972 г. ему присваивается звание заслуженного деятеля науки БССР, в 1974 г. он избирается членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1984 г. – академиком АН БССР.

Значительным вкладом в медицинскую науку стали исследования И.П. Антонова и его учеников, посвященные выяснению патогенетических механизмов острых нарушений мозгового кровообращения, разработке современных методов диагностики и лечения этих патологических состояний. Большое внимание как ученый и организатор И.П. Антонов уделил проблеме изыскания химико-фармакологических средств, повышающих устойчивость головного мозга к острой ишемии и гипоксии. Под руководством И.П. Антонова совместно с сотрудниками Белорусского государственного университета предложен и экспериментально апробирован ряд перспективных антигипоксических средств. Серия работ И.П. Антонова посвящена вопросам семиотики, диагностики и лечения гипоталамических нарушений. Значительная часть работ посвящена организационным вопросам – состоянию и перспективам развития неврологической, физиотерапевтической служб и медицинской науки в целом. Все они внесли значительный вклад в теорию и практику клинической неврологии.

В 1976 г. решением Президиума АМН СССР и приказом Министерства здравоохранения СССР возглавляемый И.П. Антоновым институт назначается Головным учреждением в стране по изучению заболеваний периферической нервной системы, а сам Игнатий Петрович – председателем Всесоюзной проблемной комиссии «Заболевания периферической нервной системы».

Начинается новый этап творческой деятельности ученого. Под его руководством успешно изучались этиопатогенетические механизмы, клинические особенности различных форм этой патологии, при этом большое внимание уделялось разработке новых рациональных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний периферической нервной системы.

Пристальному изучению подвергались вертеброгенные заболевания периферической нервной системы. В частности, им (совместно с Б.В. Дривотиновым и В.Я. Латышевой) выдвинута концепция о роли аутоиммунных процессов и сосудистого фактора в возникновении остеохондроза позвоночника и его клинических проявлений. Этапом в разработке этой проблемы явилась предложенная И.П. Антоновым клиническая классификация заболеваний периферической нервной системы. Последняя тщательно обсуждалась на заседаниях Пленума Всесоюзной проблемной комиссии «Заболевания периферической нервной системы» и в 1987 г. была утверждена Минздравом СССР с рекомендацией внедрения ее в практику здравоохранения.

Перу И.П. Антонова принадлежат 8 монографий, написанных в соавторстве с невропатологами и нейрохирургами. Они охватывают огромный спектр неврологических проблем: от вопросов топической и других видов диагностики поражений



нервной системы до глубокого исследования сосудистых заболеваний мозга, гиперкинезов и судорожных состояний у детей. В 1978 г. за лучшую работу в области неврологии – монографию «Вертебрально-базиллярные инсульты» (в соавторстве с Л.С. Гиткиной) – ему присуждена именная премия АМН СССР им. В.М. Бехтерева.

Список публикаций академика насчитывает 580 работ. Под редакцией И.П. Антонова издано 24 тематических сборника научных работ и 12 материалов съездов, конференций и монографий. Сборник «Периферическая нервная система», издающийся ежегодно с 1978 г., по своей сути и содержанию стал всесоюзным периодическим ежегодником, на страницах которого публикуются работы не только сотрудников института, но и ряда виднейших специалистов страны, работающих по этой проблеме. Он является автором 15 изобретений.

Широкий научный кругозор и творческая активность позволяли И.П. Антонову успешно руководить и изучением актуальных проблем курортологии и физиотерапии. Под его руководством, как в эксперименте, так и в клинике, интенсивно разрабатывались новые методы физиотерапевтического лечения заболеваний периферической нервной системы, включая иглотерапию и ее разновидности, мануальную и магнитотерапию, а также гипо- и гипербарическую оксигенацию. Результаты этих исследований, публикуемые в виде методических рекомендаций, монотематических сборников и монографий, широко внедрены в практику здравоохранения.

Практическую деятельность И.П. Антонова отличали глубина врачебного мышления, талант и умение тонко взаимодействовать с больным человеком. Его консультации пользовались большой популярностью, они превращались в школу для молодых невропатологов.

Большую часть его деятельности занимала подготовка научных кадров. Под его руководством защищены 23 докторские и 44 кандидатские диссертации.

Научно-исследовательскую и организаторскую работу И.П. Антонов сочетал с активной общественной и партийной деятельностью. На протяжении 15 лет он являлся членом коллегии, председателем Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения БССР, председателем Всесоюзной проблемной комиссии «Заболевания периферической нервной системы», членом президиумов всесоюзных обществ невропатологов, физиотерапевтов, курортологов; председателем Белорусского научного общества невропатологов, председателем Республиканской проблемной комиссии «Заболевания нервной системы», Республиканской научно-курортной комиссии, одним из редакторов раздела неврологии Большой медицинской энциклопедии, членом редакционных советов Белорусской советской энциклопедии, «Журнала невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова». Пятьдесят лет он состоял в рядах КПСС. Неоднократно избирался депутатом Минского городского совета народных депутатов.

Международный исследовательский библиографический центр (США) за выдающиеся заслуги и вклад в развитие общества присудил И.П. Антонову звание «Человек года – 1997», а в 2000 г. этот центр наградил его «Медалью Почета второго тысячелетия». Международный библиографический центр (Англия, Кембридж) внес имя И.П. Антонова в издание «2000 выдающихся людей XX столетия».

За заслуги перед Родиной И.П. Антонов награжден орденами Отечественной войны I степени (дважды), Отечественной войны II степени, Красной Звезды, Трудового Красного Знамени, Дружбы народов, пятнадцатью медалями, четырьмя Почетными

грамотами Верховного Совета БССР, знаками «Отличнику здравоохранения» и «Отличник курортов профсоюзов». Игнатий Петрович – почетный гражданин города-героя Минска и г. Витебска.

Научные степени и звания, многочисленные награды – подтверждение большого таланта и трудолюбия ученого, настоящего патриота. Его жизненный, трудовой и просто человеческий путь – образец и пример, назидательный опыт того, как следует жить, творить и просто работать.

Лихачев С.А., Овсянкина Г.И., Миронов С.А.



Превосходит карбамазепин

ОКСЕТОЛ

(Оскарбазепин 150 мг, 300 мг, 600 мг №30)

Лучшая эффективность
и переносимость

Входит в Приказ №65

ВЫПИСЫВАЕТСЯ
ПО ЛЬГОТАМ
ДЕТЯМ
И ВЗРОСЛЫМ



Сильный
НО
Мягкий

ДЛЯ МОНОТЕРАПИИ ИЛИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАРЦИАЛЬНЫХ СУДОРОГ
С ВТОРИЧНОЙ ГЕНЕРАЛИЗАЦИЕЙ ИЛИ БЕЗ НЕЕ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

В отличие от карбамазепина:

- Лучше переносится*
- Не вызывает собственного метаболизма (отсутствие аутоиндукции)
- Имеет низкий потенциал лекарственного взаимодействия
- Не требует мониторинг гематологических параметров

* Neurology 2008 Nov4; 71(19): 527-34

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

На правах рекламы. Имеются противопоказания и нежелательные реакции.
Имеются особые условия по применению во время беременности.

Производитель: Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

В Республике Беларусь 220113, г. Минск, ул. Мележа, д.1, офис 1118

Тел./факс (017) 364-54-57

e-mail: minsk-office@sunpharma.org

www.sunpharma.com



КОГДА У ВАС ЕСТЬ ШАНС – ИСПОЛЬЗУЙТЕ ЕГО!

СТРОЦИТ



(Цитиколин 500 мг №30)

**Контролирует повреждение...
возвращает надежду**

- ➔ Может использоваться в качестве нейропротектора при неврологических последствиях COVID-19
- ➔ Значительно улучшает восстановление функций у пациентов с острым ишемическим инсультом¹
- ➔ Ускоряет процесс восстановления, а также снижает выраженность последствий ЧМТ²
- ➔ Повышает уровень внимания и сознания³
- ➔ Оказывает благоприятное действие при когнитивных и неврологических нарушениях⁴
- ➔ Оказывает профилактическое нейропротекторное действие



Рег. уд. МЗ РБ №10441/15/16 от 03.12.2015 г.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Имеются особые условия по применению во время беременности. На правах рекламы.

Производитель: Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия
В Республике Беларусь 220113, г. Минск, ул. Мележа, д.1, офис 1118
Тел./факс: (017) 364-54-57
e-mail: minsk-office@sunpharma.org
www.sunpharma.com

1. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2009; 31(3):171-176
3. Meth Find Clin Pharmacol 1997, 19(3): 201-210

2. Journal of the Neurological Sciences 1991; 103: p. 15-18
4. Clinical Interventions in Aging 2013; 8 131-137

