

Серии научно-практических рецензируемых журналов



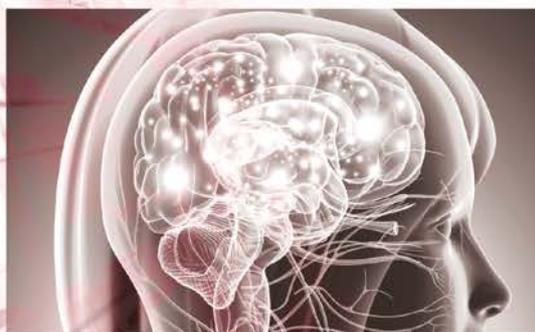
Медицинский АЛФАВИТ № 11 / 2020



**Neurology
& Psychiatry**

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

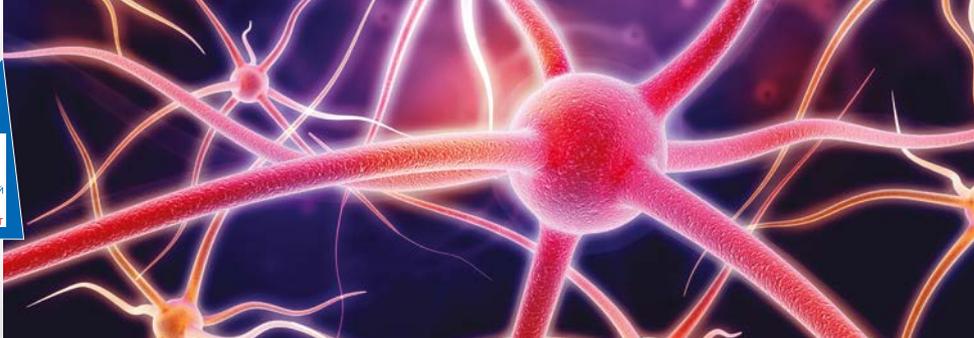
Неврология и психиатрия



- Инсульт: лечение и реабилитация
- Нейрофизиология, фармакология боли
- Проблемы ангионеврологии
- Нейродегенеративные заболевания:
 - болезнь Паркинсона,
 - болезнь Альцгеймера,
 - рассеянный склероз
- Сомнология
- Головная боль и вегетативные расстройства
- Эпилепсия: диагностика и лечение
- Психиатрические расстройства
- Вопросы наркологии
- Нервно-мышечные болезни
- Дисфункциональные неврологические расстройства
- Нейрохирургия

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com



Содержание

- 5 **Головная боль напряжения как самый частый и нередко ошибочный диагноз**
Е. Г. Филатова, Д. М. Меркулова
- 10 **Венозный инфаркт головного мозга у пациентки с тромбофилией на фоне приема гормональных препаратов**
М. В. Путилина, Н. Ю. Ермошкина, Л. В. Сидельникова
- 17 **Постинсультная реабилитация: нутритивный статус и его коррекция**
Л. Р. Ахмадеева, М. В. Наприенко, О. С. Лазовая, Г. С. Загидуллина, А. Ф. Тимирова, Р. Х. Гизатуллин, Л. В. Смекалкина
- 22 **Головная боль при ревматических заболеваниях**
А. Д. Мешков, Г. В. Лукина, П. И. Новиков, К. Е. Федоров
- 32 **Принципы медикаментозного лечения острого вестибулярного головокружения**
С. С. Масуева, М. В. Замерград
- 36 **Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (медикаментозной) депрессии**
О. Д. Остроумова, С. В. Батюкина, Е. Ю. Эбзеева, Н. А. Шаталова
- 46 **Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T при ишемическом инсульте в молодом возрасте**
О. В. Цыганенко, Л. И. Волкова, А. М. Алашеев
- 48 **Подписка**

Contents

- 5 **Tension-type headache as most frequent and often erroneous diagnosis**
E. G. Filatova, D. M. Merkulova
- 10 **Venous cerebral infarction in patient with thrombophilia while taking hormonal drugs**
M. V. Putilina, N. Yu. Ermoshkina, L. V. Sidelnikova
- 17 **Rehabilitation after stroke: nutritional status and its correction**
L. R. Akhmadeeva, M. V. Naprienko, O. S. Lazovaya, G. S. Zagidullina, A. F. Timirova, R. Kh. Gizatullin, L. V. Smekalkina
- 22 **Headache in rheumatic diseases**
A. D. Meshkov, G. V. Lukina, P. I. Novikov, K. E. Fedorov
- 32 **Drug treatment of acute vertigo**
S. S. Masueva, M. V. Zamergrad
- 36 **Medications associated with development of drug-induced depression**
O. D. Ostroumova, C. V. Batyukina, E. Yu. Ebzeeva, N. A. Shatalova
- 46 **Gene polymorphism of methylentetrahydrofolate reductase C677T in ischemic stroke at young age**
O. V. Tsyganenko, L. I. Volkova, A. M. Alasheev
- 48 **Subscription**



Редакционная коллегия



Научный редактор
Голубев Валерий Леонидович (г. Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Баринов Алексей Николаевич (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, с.н.с. НИО неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», дир. Академии интервенционной медицины

Воробьева Ольга Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Данилов Алексей Борисович (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Дамулин Игорь Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Дюкова Галина Михайловна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Захаров Владимир Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Иванов Михаил Владимирович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., рук. отделения биологической терапии психических больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева»

Камчатнов Павел Рудольфович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Козловский Владимир Леонидович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., научный рук. отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»

Лобзин Сергей Владимирович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., действительный член (академик) Петровской академии наук и искусств; зав. кафедрой неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова, зам. декана терапевтического факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»; член Вселмирной Федерации неврологов, вице-президент Ассоциации неврологов г. Санкт-Петербурга

Костенко Елена Владимировна (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник ГАУЗ «Московский НПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины»

Мазо Галина Элевна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., гл. научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»

Макаров Игорь Владимирович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., рук. отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», гл. внештатный детский специалист-психиатр Минздрава в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров

Наприенко Маргарита Валентиновна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры интегративной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Путилина Марина Викторовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Семенова Наталья Владимировна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., гл. научный сотрудник, рук. научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»

Скоромец Александр Анисимович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Торопцова Наталья Владимировна (г. Москва), д.м.н., зав. лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Филатова Елена Глебовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Шавловская Ольга Александровна (г. Москва), д.м.н., в.н.с. НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)»

Editorial Board

Science Editor
Golubev V. L., MD, DMSci, professor

Barinov A. N., MD, PhD

Vorobyeva O. V., MD, DMSci, professor

Danilov A. B., MD, DMSci, professor

Damulin I. V., MD, DMSci, professor

Dyukova G. M., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V., MD, DMSci, professor

Zakharov V. V., MD, DMSci, professor

Ivanov M. V., MD, DMSci, professor

Kamchatnov P. R., MD, DMSci, professor

Kozlovskiy V. I., MD, DMSci

Lobzin S. V., MD, DMSci, professor

Kostenko E. V., MD, DMSci

Mazo G. E., MD, DMSci

Makarov I. V., MD, DMSci, professor

Naprienko M. V., MD, DMSci, professor

Putilina M. V., MD, DMSci, professor

Semyonova N. V., MD, DMSci

Skoromets A. A., MD, DMSci, professor, RASci member

Toroptsova N. V., MD, DMSci

Filatova E. G., MD, DMSci, professor

Shavlovskaya O. A., MD, DMSci

Журнал «**Медицинский алфавит**» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования в точном соответствии с образцом.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Батюкина С.В., Эбзеева Е.Ю., Шаталова Н.А. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (медикаментозной) депрессии. *Медицинский алфавит*. 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>.

For citation: Ostroumova O. D., Batyukina C. V., Ebzeeva E. Yu., Shatalova N. A. Medications associated with development of drug-induced depression. *Medical alphabet*. 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>.



Е. Г. Филатова



Д. М. Меркулова

Головная боль напряжения как самый частый и нередко ошибочный диагноз

Е. Г. Филатова, д.м.н., проф.
Д. М. Меркулова, д. м. н., проф.

Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Tension-type headache as most frequent and often erroneous diagnosis

E. G. Filatova, D. M. Merkulova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее частым и в то же время наиболее труднодиагностируемым видом первичной головной боли. Клинические черты ГБН неспецифичны, и похожий фенотип может наблюдаться как при мигрени относительно легкого течения, психогенной головной боли, так и вторичных головных болях. Часто с неверно поставленным диагнозом связаны неудачи в лечении. В статье представлены три общепризнанных подхода к терапии: поведенческая терапия, средства для купирования приступов, которые имеют высокий уровень доказательности на основании рандомизированных контролируемых испытаний, а также профилактическая терапия. Определено место кетопрофена, в том числе различных лекарственных форм препарата – инъекционных, пероральных (таблетки, порошки, капсулы), что позволяет использовать его для проведения быстрого и эффективного купирования острых приступов ГБН.

Ключевые слова: головная боль напряжения, лечение головной боли напряжения, кетопрофен.

Summary

Tension-type headache (TTH) is the most frequent and at the same time the most difficult to diagnose type of primary headache. The clinical features of TTH are nonspecific, and a similar phenotype can be observed in migraines with a relatively mild course, psychogenic headache, and secondary headaches. Often associated with a misdiagnosis is treatment failure. Three generally accepted approaches to therapy are presented in the article: behavioral therapy, acute treatment that have a high level of evidence on the basis of randomized controlled trials, as well as preventive therapy. The place of ketoprofen was determined, including various dosage forms of the drug – injectable, oral (tablets, powders, capsules), which allows it to be used to quickly and effectively relieve acute attacks of TTH.

Key words: tension headache, treatment of tension headache, ketoprofen.

Головная боль напряжения (ГБН) является наиболее частым и в то же время наиболее труднодиагностируемым видом первичной головной боли. В течение длительного времени этот вид головной боли называли различными терминами, прошедшими из клинической практики: «головная боль, связанная с мышечным напряжением», «стрессогенная», «психогенная», «простая», «эссенциальная». Термин, который используется в настоящее время, «головная боль напряжения», был выбран авторами первой международной классификации головной боли в 1988 году и остается неизменным во всех последующих ее редакциях 2004, 2013 и 2018 годов. Это название отражает патофизиологическую сущность заболевания – наличие мышечного и психического напряжения, причем доля мышечного и психического компонентов может варьировать от пациента к пациенту и даже отличаться у одного индивидуума в различные периоды заболевания. Несмотря на умеренную

интенсивность головной боли, при ГБН отмечается выраженное снижение качества жизни и трудоспособности, для заболевания характерно также высокое экономическое бремя как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях. Косвенные затраты на ГБ, возникающие в основном из-за потери производительности, значительно превышают прямые затраты на лечение; следовательно, с социальной точки зрения, отсутствие лечения головной боли стоит намного дороже, чем адекватное лечение головной боли [1].

Эпидемиология

По данным проекта «Глобальное бремя болезней», в 2016 году ГБН была третьей по распространенности среди всех заболеваний [2]. Распространенность в течение жизни, по разным данным, колеблется от 30 до 78% [3]. Датское популяционное исследование, проведенное на протяжении года, показало заболеваемость эпизодической формой (ЭГБН)

в среднем у 63% (71% женщин и 56% мужчин) людей. Исследование распространенности ГБН в общей популяции США составило 38,3% для ЭГБН и 2,2% для ХГБН [4]. Общая 1-летняя заболеваемость головной болью в России составила 62,9%: 20,3% – для эпизодической мигрени; 30,9% – для эпизодической ГБН; 10,5% имели головную боль на протяжении 15 и более дней в месяц; 1,1% имели неклассифицированные эпизодические головные боли [5]. Благодаря высокой представленности в популяции социально-экономическое бремя при ГБН выше, чем при мигрени или других первичных головных болях [6].

Распространенность ГБН во многом зависит от пола и возраста пациентов. При ЭГБН соотношение женщин и мужчин – 5:4, при ХГБН преобладают женщины. Средний возраст начала ГБН превышает таковой при мигрени и составляет 25–30 лет, пик заболеваемости приходится на пятую декаду жизни, и частота постепенно уменьшается с возрастом.

Диагностика и классификация

В соответствии с МКГБ-3 ГБН подразделяют на эпизодическую (ЭГБН), возникающую не более 15 дней в течение месяца (или 180 дней в течение года), и хроническую формы (ХГБН) – более 15 дней в месяц (или более 180 дней в течение года), ЭГБН – на частую (от 1 до 14 дней в месяц) и нечастую (день и менее в месяц). Кроме того, в зависимости от наличия или отсутствия мышечной дисфункции, различают ЭГБН и ХГБН с напряжением и без напряжения перикраниальных мышц. При невыполнении одного или более диагностических критериев ГБН может быть выставлен диагноз «возможная ГБН» [7].

Эпизоды ГБ имеют продолжительность от 30 минут до нескольких дней, возможна постоянная ежедневная боль. Головная боль у пациентов с ГБН носит, как правило, двухсторонний характер (лоб, виски, затылок соответственно с двух сторон или диффузная головная боль по всей голове типа обруча или каски), характер давящий, интенсивность легкая или умеренная и не усиливается при физической активности. Сопровождающие симптомы: фото и фонофобия отсутствуют или выражены минимально и не возникают одновременно. Тошнота и рвота не наблюдаются, может возникать анорексия (табл. 1).

Таблица 1
Основные характеристики головной боли напряжения

A	Продолжительность: от 30 минут до 7 дней
B	Имеет как минимум две из следующих характеристик: <ul style="list-style-type: none">• двухсторонняя локализация;• давящий, сжимающий, непугливающий характер;• легкая или умеренная интенсивность;• боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице)
C	Оба симптома из нижеперечисленных: <ul style="list-style-type: none">• отсутствие тошноты или рвоты;• только фотофобия или фонофобия
D	Не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 (не может быть классифицирована лучше)

Эпизоды ГБН возникают, как правило, в дневное время, иногда сразу после пробуждения. Если головная боль возникает во сне и будит пациента, то следует искать другие причины головной боли. При хронической ГБН пациенты описывают дискомфорт, который может усиливаться в течение дня и уменьшаться или исчезать ночью. Основными триггерами ГБН являются психические и физические стрессоры. Однако, в отличие от мигрени, эпизод ГБН возникает на высоте стресса, а не после его разрешения. Изменения системного гомеостаза (голод, дегидратация, депривация сна) также могут вызывать головную боль. Избыточное потребление алкоголя и кофеина или их отмена также вызывают ГБН. К колебаниям гормонов и изменениям погоды более чувствительны пациенты с мигренью.

Как правило, в неврологическом статусе пациентов не обнаруживаются органических нарушений. Во время осмотра могут выявляться признаки повышенной тревожности, вегетативной дистонии, повышенной нервно-мышечной возбудимости, неспособность пациента к психологической и мышечной релаксации. В связи с частыми жалобами на напряжение и болезненность мышц шеи и затылка важной частью осмотра является оценка состояния перикраниальных мышц.

Большое число соматических и психических заболеваний коморбидны с ГБН. Лидерами среди них являются нарушения сна, психические расстройства (тревога, депрессия, паническое расстройство), дисфункция ВНС. Коморбидные нарушения поддерживают мышечное напряжение и болевой синдром, приводят к серьезной дезадаптации и являются одним из основных факторов хронизации ГБН.

Дифференциальная диагностика

Клинические черты ГБН неспецифичны, и похожий фенотип может наблюдаться как при вторичных головных болях, так и при мигрени. В связи с этим имеется крайняя точка зрения о том, что ГБН не существует как отдельная нозологическая форма, а это мигрень относительно легкого течения, психогенная головная боль или недиагностированные вторичные

формы головной боли. Вот почему диагностика ГБН является сложной и ответственной задачей, именно с неверно поставленным диагнозом связаны неудачи в лечении.

В нескольких популяционных исследованиях были выявлены ошибочные диагнозы: ЭГБН в 32, 84, и даже 90% случаев вместо диагноза «мигрень» [8, 9, 10]. Это говорит о том, что прежде чем остановиться на диагнозе ГБН, должна быть исключена мигрень легкого течения. Мигрень во многих случаях может иметь двухстороннюю локализацию и боль не пульсирующего, а сдавливающего характера подобно ГБН. Однако пациенты с мигренью сообщают об усилении боли при физической активности и выраженном нарастании дискомфорта и сопровождающих симптомов, когда пациенты с ГБН этого не отмечают. Мигрень, как и ГБН, может быть спровоцирована стрессом, и пациенты могут также жаловаться на цервикалгию; в таких случаях дифференциальной диагностике помогают тошнота или выраженные фото- и фонофобия, нехарактерные для ГБН. Большие сложности возникают при одновременном существовании у пациента мигрени и ГБН. Большинство пациентов с эпизодической мигренью описывают периодические эпизоды ГБН, причем последние могут переходить в мигрень [11]. Особенно сложен дифференциальный диагноз ХМ и ХГБН. В таких случаях необходимо детальное изучение анамнеза пациента с оценкой характера головной боли в самом начале заболевания и ее динамики.

Неспецифический характер ГБН может представлять сложности для дифференциальной диагностики с вторичными головными болями, обусловленными как структурными, так и психическими нарушениями. Внимательный анализ наличия и отсутствия «красных флагов» облегчает дифференциальную диагностику органической патологии и обоснования вторичного характера ГБ (табл. 2).

Наиболее сложной и наименее изученной является дифференциальная диагностика с психогенной головной болью. С одной стороны, при ГБН психические факторы (стресс, эмо-

циональное напряжение) являются важнейшими триггерами ГБН, с другой – головная боль может быть проявлением различных психических заболеваний. В настоящее время не существует позитивных критериев диагностики психогенной головной боли. Диагноз строится на исключении или подтверждении наличия психического заболевания и временной связи между головной болью и дебютом или течением психического расстройства.

Патофизиология ГБН

Исследования, проведенные в последние годы, подтвердили нейробиологическую природу ГБН. В происхождении ГБН принимают участие как периферические, так и центральные ноцицептивные механизмы; среди последних – сенситизация тригеминальных нейронов, снижение болевых порогов и активности антиноцицептивной системы, в частности недостаточность ингибиторных механизмов ствола мозга. Периферические механизмы обусловлены дисфункцией перикраниальных мышц. Исследования показали наличие мышечного напряжения, а также большое количество латентных и активных триггерных точек в перикраниальных мышцах и шее у пациентов с ГБН по сравнению с контролем [12].

Признаки центральной сенситизации – аллоденция, снижение порогов боли на давление, температурные и электрические стимулы обнаруживаются у пациентов с частой ЭГБН и ХГБН как в области головы, так и отдаленных регионах тела [13]. Функциональная МРТ головного мозга пациентов ХГБН демонстрирует заинтересованность та-

ких отделов, как цингулярная, инсулярная и орбитофронтальная кора, правая задняя теменная извилина, гиппокамп с двух сторон, дорзальные и вентральные отделы ствола мозга, правое полушарие мозжечка [14]. Эти находки подтверждают участие в патогенезе хронической головной боли обширных нейронных ансамблей, выходящих далеко за пределы центральных отделов сомато-сенсорной системы. При ЭГБН большее значение имеют периферические факторы, при ХГБН – центральные, связанные с развитием сенситизации в различных областях головного мозга.

Лечение ГБН

Рекомендуют три подхода к лечению у пациентов ГБН: поведенческая терапия, купирование эпизодов ГБ и профилактическая терапия [15, 16, 17, 18]. Терапия ГБН направлена на нормализацию эмоционального состояния пациента с ГБ, устранение мышечного напряжения, коррекцию коморбидных, в первую очередь психических нарушений, и при необходимости – лекарственного злоупотребления.

Основные положения *поведенческой терапии* включают: разъяснение пациентам доброкачественной природы ГБН и механизмов ее возникновения; обоснование нецелесообразности проведения дополнительных исследований (за исключением случаев подозрения у пациентов симптоматического характера ГБ); разъяснение роли провокаторов для возникновения эпизодов ГБ и роли факторов риска учащения (хронизации) ГБН; разъяснение необходимости обучения пациентов с ГБН

Таблица 2
Переченьстораживающих симптомов – сигналов опасности у пациентов с головной болью

1)	Головная боль (ГБ), впервые возникшая после 50 лет, или ГБ, изменившая свое течение
2)	Громоподобная ГБ или ГБ, нарастающая до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале за 1–2 с
3)	Строго односторонняя ГБ
4)	Прогрессивно ухудшающаяся ГБ без ремиссий
5)	Внезапно возникшая, необычная для пациента ГБ
6)	Атипичная мигренозная аура (с необычными зрительными, сенсорными или двигательными нарушениями и [или] продолжительностью более часа)
7)	Изменения в сфере сознания (оглушенность, спутанность или потеря памяти) или психические нарушения
8)	Очаговые неврологические знаки и симптомы системного заболевания (повышение температуры тела, кожная сыпь, ригидность шеи, артралгии или миалгии)
9)	Признаки внутричерепной гипертензии (усиление ГБ при кашле, натуживании, физическом напряжении)
10)	Отек диска зрительного нерва
11)	ВИЧ-инфекция, онкологическое, эндокринное и другое системное заболевание или травма головы в анамнезе
12)	Дебют ГБ во время беременности или в послеродовом периоде
13)	Неэффективность адекватно проводимого лечения

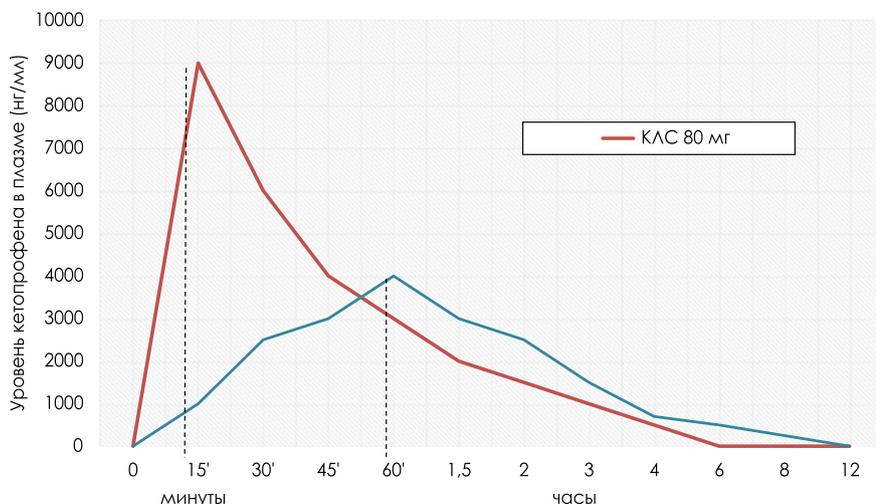
психологическому и мышечному расслаблению; разъяснение целей лечения, механизмов действия профилактических препаратов и пользы от использования немедикаментозных методов терапии.

Для купирования эпизодов ГБ у пациентов с ГБН рекомендованы простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), табл. 3 [19–23].

Таблица 3
Лекарственные средства для купирования приступа головной боли напряжения

Вещество	Разовая доза, мг	Уровень убедительности рекомендаций	Нежелательные явления
Ибупрофен	200–800	A	НПВП-гастропатия, риск кровотечения
Кетопрофен	25	A	То же
Ацетилсалициловая кислота	500–1000	A	То же
Напроксен	375–500	A	То же
Диклофенак	12,5–100,0	A	То же. Изучены при головной боли напряжения только для доз 12,5–25,0 мг
Парацетамол	1000	A	Менее выражены, чем у НПВП
Кофеин в составе комбинированных анальгетиков	65–200	B	См. комментарии*

Кетопрофена лизиновая соль (КЛС) достижение максимальной концентрации в крови через 15 минут после приема по данным КИ



КИ — клинические исследования

P. Sarzi-Puttini et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010; 62(3):172-188

Рисунок. Результаты сравнительного исследования кетопрофена лизиновой соли 80 мг и таблетированного кетопрофена 50 мг.

Все вышеперечисленные препараты схожи по способности купировать болевой синдром, но различаются по сопутствующим параметрам, среди которых можно выделить скорость наступления эффекта и профиль безопасности.

Эффективность кетопрофена была оценена в рамках Кокрановского систематического обзора [24–27]. Он превзошел плацебо по эффективности, однако выявлено наличие дозозависимого эффекта препарата. В дозировке 12,5 мг препарат оказался равноэффективен плацебо [24], однако в дозировках 25 и 50 мг кетопрофен превзошел плацебо, при этом значительных различий в эффективности между 25 и 50 мг выявлено не было, что свидетельствует в пользу назначения дозы 25 мг [25].

При ГБН проведено пять РКИ, в которых участвовало 1694 пациента с ГБН, 425 из них получали кетопрофен 25 мг, а также ибупрофен 200 мг, парацетамол 500–100 мг. Кетопрофен сравнивался с парацетамолом, однако результаты неоднозначны. В двух из трех исследований парацетамол в дозировке 1000 мг был не эффективнее плацебо [24, 25], что противоречит целому ряду исследований, продемонстрировавших его преимущество над плацебо, в третьем исследовании парацетамол превзошел плацебо и был равноэффективен кетопрофену, при этом в группе кетопрофена наблюдалась тенденция к большей эф-

фективности, впрочем, не доказанная статистически [26]. Равная эффективность кетопрофена и парацетамола заявляется и по результатам Кокрановского систематического обзора по кетопрофену, в котором препараты сравнивались по доле пациентов, у которых головная боль прошла в течение 2 часов после приема препарата (ОР = 1,3; 95% ДИ: 0,9–2,0) [27]. В исследовании, описывающем результаты реальной практики амбулаторного назначения кетопрофена и ибупрофена, было показано наличие преимуществ кетопрофена в дозировках 25 и 50 мг над ибупрофеном 200 мг: уменьшение выраженности боли через 2 и 4 часа составило 41–47% и 59–61% в группе кетопрофена 25 и 50 мг соответственно и 18 и 53% соответственно при приеме ибупрофена [28]. Полное купирование боли наблюдалось у 18–28% из группы кетопрофена и у 10% — ибупрофена. Средняя скорость наступления обезболивающего эффекта — 146–159 минут в группе кетопрофена и 211 минут в группе ибупрофена. В другом исследовании кетопрофен в дозах от 12,5 до 25,0 мг оказался равен по эффективности напроксену 275 мг и ибупрофену 200 мг [29]. В результате исследований кетопрофен в дозировке 25 мг согласно Европейским (EFNS) рекомендациям является препаратом первого выбора для терапии острого приступа головной боли напряжения.

Кетопрофена лизиновая соль — это быстрорастворимая форма кетопрофена с нейтральным pH. Выпускается в виде гранул для приготовления раствора для приема внутрь, с содержанием 40 или 80 мг кетопрофена лизиновой соли в одном пакетике (Кетонал® Актив). 40 мг кетопрофена лизиновой соли биоэквивалентны 25 мг кетопрофена, а 80 мг — соответственно 50 мг. Препарат разрешен к использованию у взрослых и детей с 6 лет для лечения головной и зубной боли, дисменореи, мышечной, суставной и постоперационной боли.

Важным преимуществом кетопрофена лизиновой соли является быстрота наступления эффекта при сохранности выраженного противоболевого действия. На рис. представлены результаты сравнительного исследования кетопрофена лизиновой соли и таблетированного кетопрофена 50 мг. Максимальная концентрация в крови кетопрофена лизиновой соли достигается в течение 15 минут и держится в течение 60 минут в отличие от таблеток, при использовании которых пик концентрации можно ожидать только через час [30]. Скорость обезболивающего действия можно сравнить только с инъекционными формами.

Нежелательные побочные эффекты при использовании неселективных НПВП, как правило, связаны с желудочно-кишечными расстройствами, в частности с возникновением пептической язвы и кровотечения. В большом мультицентровом исследовании было показано, что суточная доза кетопрофена, при которой возникает опасность кровотечения, составляет 200 мг и более, что в восемь раз выше количества кетопрофена, содержащегося в пакетике кетопрофена лизиновой соли 40 мг, используемой для купирования эпизода ГБН [31, 32]. Максимально рекомендуемая доза кетопрофена лизиновой соли составляет 80 мг три раза в сутки, что соответствует 150 мг кетопрофена.

При возникновении острой интенсивной головной боли, что чаще наблюдается при мигрени, заметно реже при ГБН, на догоспитальном этапе при оказании скорой медицинской помощи также часто используют кетопрофен 100 мг внутримышечно однократно. Парентеральное введение

любого лекарственного средства обес­печивает прежде всего более быстрое наступление терапевтического дей­ствия – в частности, при внутримы­шечном введении кетопрофена 100 мг анальгетическое действие наступает уже через 12 минут [33]

Кетопрофен имеет различные фор­мы выпуска – инъекционные, перо­ральные (таблетки, порошки, капсулы), что позволяет использовать его для проведения быстрого и эффективного купирования острых приступов ГБН.

Профилактическая терапия реко­мендована пациентам с ХГБН и час­той ЭГБН с целью уменьшения частоты эпизодов ГБ. Важно оценивать эффективность лечения пациентов с ГБН через 3 месяца после начала приема лекарственного средства в ре­комендованной дозе. Для профилак­тической терапии пациентов с ГБН назначают антидепрессанты с целью сокращения частоты ГБ. Препаратом первой линии является амитриптилин, второй – кломипрамин и доксе­пин, третьей – венлафаксин [14, 15, 17, 18]. Эффект антидепрессантов обусловлен их противоболевым действием вслед­ствие усиления активности антиноци­цептивных (противоболевых) систем [34, 12]. Анальгетическое действие антидепрессантов наступает раньше, чем собственно антидепрессивный эффект, наблюдается при использо­вании их в меньших дозах.

При выборе средств из группы ан­тидепрессантов следует учитывать ха­рактер сопутствующих КН (панические атаки, тревожно-фобические и асте­нические расстройства, нарушения сна и др.) [35]. Предпочтение следует отдавать лекарственному средству с со­ответствующим дополнительным ле­чебным действием – анксиолитическим, седативным, гипнотическим, противо­тревожным или активирующим. На­пример, при наличии у пациента с ГБН тревожно-фобических нарушений це­лесообразно применение антидепрессан­тов с седативным и противотревожным действием (амитриптилин или кломи­прамин), при ведущих депрессивных и астенических проявлениях – средств с активирующим влиянием (флуоксе-

тин), при сенесто-ипохондрических нарушениях целесообразно добавление к антидепрессанту средств из группы нейрорептиков (хлорпротиксен, кви­тапин, тиоридазин). При более тяжелой степени психических КН необходимы консультация и дальнейшее наблюде­ние пациента у психиатра.

Профилактическая терапия ГБН должна комбинировать фармакологи­ческое лечение с немедикаментозными методами терапии: когнитивно-пове­денческой терапией, биологической обратной связью, физиотерапией, акупунктурой. При отсутствии эффекта от рекомендованной терапии диагно­з ГБН следует пересмотреть и вновь про­вести тщательное обследование пациен­та с использованием инструментальных методов и консультации психиатра.

Список литературы

1. Steiner T.J. et al. Headache service quality: The role of specialized headache centres within structured headache services, and suggested standards and criteria as centres of excellence // *J. Headache Pain*. BioMed Central Ltd., 2019. Vol. 20, N1.
2. Feigin V.L. et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Neurol*. Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 16, N11. P. 877–897.
3. Bendtsen L., Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder // *Cuoa. Opin. Neurol*. 2006; 19: 305–309.
4. Schwartz B. S. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*. 1995; 15: 45–68.
5. Ayzenberg I. et al. Headache yesterday in Russia: its prevalence and impact, and their application in estimating the national burden attributable to headache disorders // *J. Headache Pain*. Springer-Verlag Italia s.r.l., 2015. Vol. 16, N1. P. 1–6.
6. Stovner L., Hagen R., Jensen R., Katsarava Z., Lipton R., Scher A., et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27: 193–210.
7. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). *Cephalalgia*. 2018; 38 (1): 1–211.
8. Lipton R., Diamond S., Reed M., et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study 11 Headache. 2001; 41: 638–645.
9. Kaniecki R., Ruoff G., Smith T., Barrett P. et al. Prevalence of migraine and response to sumatriptan in patients self-reporting tension/stress headache. *Curr. Res. Med. Opin*. 2006; 22: 1535–1544.
10. Tepper S., Danlof C., Dowson A. Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their physician with a complaint of headache. Data from the Landmark Study. *Headache*. 2004; 44: 856–864.
11. Ulrich V., Russell M., Jensen R., Olesen J. A comparison of tension-type headache in migraineurs and non-migraineurs a population-based study. *Pain* 1996; 67: 501–506.
12. Fernandez-de-la-Penas et al. Myofascial trigger points, neck mobility, and forward head posture in episodic tension-type headache. *Headache*. 2007; 47: 662–672.
13. Lindelof K., Ellrich J., Jensen R., Bendtsen L. Central pain processing in chronic tension-type headache. *Clin. Neurophysiol*. 2009; 120: 486–508.

14. Kaniecki R. Tension-type headache in the elderly. *Curr Treat. Option. Neurol*. 2007; 9: 31–37.
15. Артеменко А. П., Осипова В. В., Филатова Е. Г. с соавт. Первичные головные боли хронического течения [диагностика, клиника, терапия]. Методические рекомендации № 26. Правительство Москвы, департамент здравоохранения г. Москвы, 2014; 28 с.
16. Осипова В. В. Мигрень и головная боль напряжения. В: Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 424 с.
17. Silver N. Headache (chronic tension-type). *BMJ Clin. Evid*. 2007; 1: 1–21.
18. Steiner T.J., MacGregor E.A., Davies P.T.G. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache. *British Association for the Study of Headache*, 3rd edn. 2007.
19. Bendtsen L., Evers S., Linde M. et al. EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache-report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol*. 2010; 17 (11): 1318–1325.
20. Derry S., Wiffen P. J., Moore R. A., Bendtsen L. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults (Review). *Cochrane Database of Syst. Rev*. 2015; 7: CD011474.
21. Stephens G., Derry S., Moore R.A. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016; 6: CD011889.
22. Derry S., Wiffen P. J., Moore R. A. Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017; 13 (1): CD011888.
23. Veys L., Derry S., Moore R. A. Ketoprofen for episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016; 9: CD012190.
24. Mehlisch D.R., Weaver M., Fladung B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache // *Headache J. Head Face Pain*. Wiley Online Library, 1998. Vol. 38, N8. P. 579–589.
25. Dahlof C.G.H., Jacobs L.D. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache // *Cephalalgia*. SAGE Publications Sage UK: London, England, 1996. Vol. 16, N2. P. 117–123.
26. Steiner T.J., Lange R. Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double-blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg) // *Cephalalgia*. Wiley Online Library, 1998. Vol. 18, N1. P. 38–43.
27. Veys L., Derry S., Moore R. A. Ketoprofen for episodic tension-type headache in adults // *Cochrane Database Syst. Rev*. John Wiley & Sons, Ltd, 2016. N9.
28. Van Gerven J.M.A. et al. Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary // *Br. J. Clin. Pharmacol*. Wiley Online Library, 1996. Vol. 42, N4. P. 475–481.
29. Lange R., Lentz R. Comparison ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. // *Drugs Exp. Clin. Res*. 1995. Vol. 21, N3. P. 89.
30. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata I, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010; 62: 172–188.
31. Laporte JR, Ibañez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Safety* 2004; 27: 411–420.
32. Panerai AE. The management of pain-inflammatory conditions. *Trends Med* 2011; 11 (4): 163–177.
33. Пиковский Ю. В., А. И. Кулик, В. Д. Сильвестров, Г. В. Шептунов, Е. Н. Мельникова. Применение нестероидного противовоспалительного препарата Кетонал (Кетопрофен) в условиях догоспитального этапа. *Вестник интенсивной терапии*, 2004 г, № 2, 44–45.
34. Bendtsen L. Central and peripheral sensitization in tension-type headache. *Curr. Pain Headache Rep*. 2003; 7 (6): 460–465.
35. Екушева Е. В. Современные подходы к терапии хронической ежедневной головной боли. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1: 93–98.

RU2006831323

Для цитирования: Филатова Е.Г., Меркулова Д.М. Головная боль напряжения как самый частый и нередко ошибочный диагноз. Медицинский алфавит. 2020 (11): 5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-5-9>.

For citation: Filatova E.G., Merkulova D.M. Tension-type headache as most frequent and often erroneous diagnosis. Medical alphabet. 2020 (11): 5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-5-9>.





М. В. Путилина

Венозный инфаркт головного мозга у пациентки с тромбофилией на фоне приема гормональных препаратов

М. В. Путилина, д.м.н., проф., проф. кафедры клинической фармакологии лечебного факультета¹

Н. Ю. Ермошкина, к.м.н., доцент кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования¹

Л. В. Сидельникова, врач²



Н. Ю. Ермошкина

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Venous cerebral infarction in patient with thrombophilia while taking hormonal drugs

M. V. Putilina, N. Yu. Ermoshkina, L. V. Sidelnikova

Pirogov Russian National Research Medical University, City Clinical Hospital No. 15 n.a. O. M. Filatov; Moscow, Russia



Л. В. Сидельникова

Резюме

Представлен клинический случай венозного инфаркта мозга у пациентки с врожденной тромбофилией без тромбоза церебральных венозных синусов. Рассмотрены вопросы этиологии, диагностики и лечения венозных инфарктов. Особое внимание уделено методам диагностики и терапии.

Ключевые слова: тромбофилия, венозный инфаркт, антикоагулянты, внутричерепная гипертензия.

Summary

A clinical case of venous cerebral infarction in a patient with congenital thrombophilia without thrombosis of cerebral venous sinuses is presented. Etiology, diagnosis and treatment of venous heart attacks are considered. Particular attention is paid to methods of diagnosis and therapy.

Key words: thrombophilia, venous infarction, anticoagulants, intracranial hypertension.

Введение

Венозный инфаркт головного мозга (ВИ) до недавнего времени считался редким заболеванием [1]. В последние годы увеличилось количество пациентов с этим видом цереброваскулярной патологии [2]. Этот факт, вероятно всего, связан с расширением возможностей нейровизуализации. Однако частота ошибок в постановке диагноза ВИ также велика [3], особенно у молодых пациентов в возрасте до 45 лет, преимущественно женщин, так как у них ВИ встречается чаще и он может развиваться без проявлений сопутствующего тромбоза синусов. Только в 3 % случаев его причиной является церебральный венозный тромбоз при локализации во внутренних венах мозга, венах Галена, прямом синусе [4]. Ранее основными этиологическими факторами церебральных венозных тромбозов считались инфекционно-воспалительные процессы придаточных пазух носа, отиты, мастоидиты,

менингиты, септические состояния, инфекции мягких тканей лица. Но в последние годы на первый план выходят состояния, так или иначе связанные с нарушениями в свертывающей системе крови (генетически обусловленные и приобретенные коагулопатии) и изменениями в сосудистой стенке, особенно у женщин, применяющих оральные контрацептивы третьего поколения (содержащие дезогестрел или гестоден). По данным АНА/ASA (2011), в ряду протромботических факторов церебрального венозного синустромбоза (ЦВСТ) с высокой доказательностью и сильной причинно-следственной ассоциацией оказались тромбофилии наследственной этиологии, первичный антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, использование оральных контрацептивов [5]. Трудность диагностики ВИ при врожденных патологиях обусловлена в первую очередь тем, что первыми жалобами пациентов являются головные боли

различной характеристики без выраженной очаговой неврологической симптоматики и, как следствие, отсутствие клинической настороженности для дальнейшего диагностического поиска [6]. Для иллюстрации вышеизложенного приводим клинический случай развития венозного инфаркта у молодой пациентки на фоне приема гормональной терапии, сопровождавшийся постепенным нарастанием синдрома внутричерепной гипертензии, общемозговой и очаговой неврологической симптоматики.

Клинический случай

Пациентка Д., 27 лет была доставлена бригадой СМП в стационар с жалобами на интенсивную головную боль диффузного характера, нарастающую в течение нескольких дней, сонливость, неловкость в левой руке, которая появилась за 2–3 дня до госпитализации.

Анамнез заболевания: в день госпитализации остро возникли пар-

циальные судороги в левых конечностях и левой половине лица, что и явилось поводом для вызова бригады СМП. Была госпитализирована в отделение нейрореанимации, где приступы повторились три раза в течение первых 5 часов.

Анамнез жизни: в детском и подростковом возрасте периодически отмечала мигреноподобные головные боли, которые самостоятельно регрессировали к 14–15 годам. В течение нескольких лет наблюдалась у гинеколога по поводу нарушений менструального цикла и эндометриоза, периодически (в течение последнего года – 4 месяца непрерывно) получала гормональную терапию (препараты дюфастон, жанин, ярина). За 4 месяца до данной госпитализации перенесла экстракцию VIII зуба нижней челюсти справа в связи с развитием периостита. Бабушка пациентки в 75 лет, отец в 61 год внезапно скончались от ТЭЛА.

При осмотре в неврологическом статусе: асимметрия лица за счет сплаженности левой носогубной складки, левосторонний гемипарез до 3 баллов с незначительным повышением мышечного тонуса и значительным повышением сухожильных рефлексов, нарушением глубокой чувствительности, атаксией при выполнении координаторных проб в левых конечностях.

Через 17 дней от момента госпитализации у пациентки развился тромбоз поверхностных кубитальных вен левого предплечья.

Результаты клинико-диагностического обследования

Общий анализ крови: без патологии. Биохимический анализ крови: общий белок – 65,8 г/л, мочевины – 5,90 ммоль/л, креатинин – 86,0 мкмоль/л, общий билирубин – 2,9 мкмоль/л, калий – 4,4 ммоль/л, натрий – 144,0 ммоль/л, АлТ – 61,6 Ед/л, АсТ – 31,9 Ед/л, креатининфосфокиназа (КФК) – 46 Ед/л, щелочная фосфатаза – 195 Ед/л, глюкоза – 3,9 ммоль/л, С-реактивный белок – 6,00 мг/л, гомоцистеин – 16,0 мкмоль/л (N = 5,0–12,0 мкмоль/л).

Бактериологическое исследование крови: роста аэробной и факультативно-анаэробной флоры нет. Прокальцитонин – 0,5 нг/мл. Липидный профиль

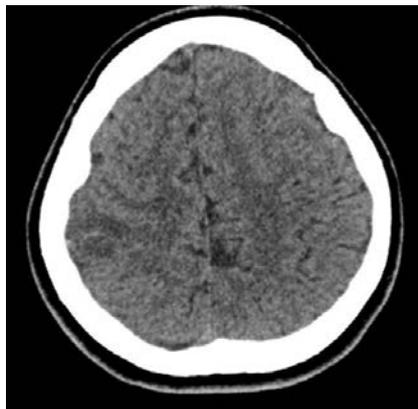


Рисунок 1. МСКТ головного мозга пациентки Д., 27 лет, в день поступления. В правой теменной области субкортикально определяется гиподенсная зона с нечеткими границами и мелкими гиперденсными участками.

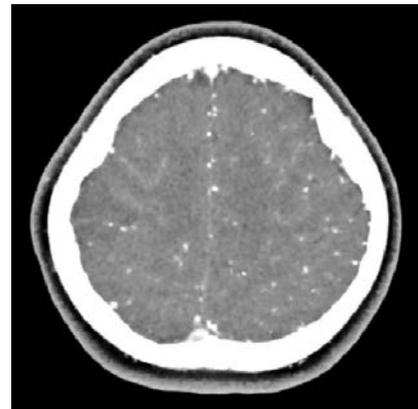


Рисунок 2. МСКТ с контрастированием головного мозга пациентки Д., 27 лет. КТ-картина венозного инсульта в правой теменной области.



Рисунок 3. КТ-ангиография сосудов головного мозга пациентки Д., 27 лет. Некоторое снижение заполнения кортикальных вен контрастом в правой теменной области.

от 17.05.16: холестерин – 5,76 ммоль/л, триглицериды – 0,80 ммоль/л, ЛПВП – 1,57 ммоль/л, ЛПНП – 3,83 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 2,7 Ед.

Коагулограмма крови при поступлении: АЧТВ – 34,6 с, ПВ – 11,2 с, МНО – 0,97, ПТИ – 100,0%.

Антитела к фосфолипидам: антитела к кардиолипину IgG – 2,30 МЕ/мл, антител к кардиолипину IgM не обнаружено, антитела к b2-гликопротеину I IgG – 2,5 Ед/мл, антител к b2-гликопротеину I IgM не обнаружено.

Общий анализ мочи без патологии. Методом ИФА антитела к ВИЧ, HBsAg, anti-HCV не обнаружены.

МСКТ головного мозга с контрастированием в день поступления. КТ-картина, вероятнее всего, соответствует венозному инсульту в правой теменной области (рис. 1, 2).

КТ-ангиография: патологических изменений артерий основания мозга не найдено (рис. 3).

МРТ головного мозга при поступлении: МР-картина ишемии с призна-

ками геморрагического пропитывания в правой теменной области головного мозга по венозному типу (зона ишемии неправильной формы размерами 4,3 × 2,9 × 3,3 см неоднородной структуры за счет геморрагического пропитывания) (рис. 4).

МРТ головного мозга с контрастированием через 10 дней после поступления: МР-картина требует динамического наблюдения, вероятнее всего, соответствует ишемии с элементами геморрагического пропитывания в правой теменной области головного мозга (по венозному типу) (патологическая зона размерами 4,3 × 2,9 × 3,3 см неоднородной структуры за счет формирования округлой формы двух образований с геморрагическим компонентом размерами 2,5 × 2,5 см и 1,2 × 1,1 см гематом (?) с обширным перифокальным отеком. После введения контраста (магневист 20 мл внутривенно) определяется интенсивное локальное накопление контраста в вышеописанной зоне по периферии

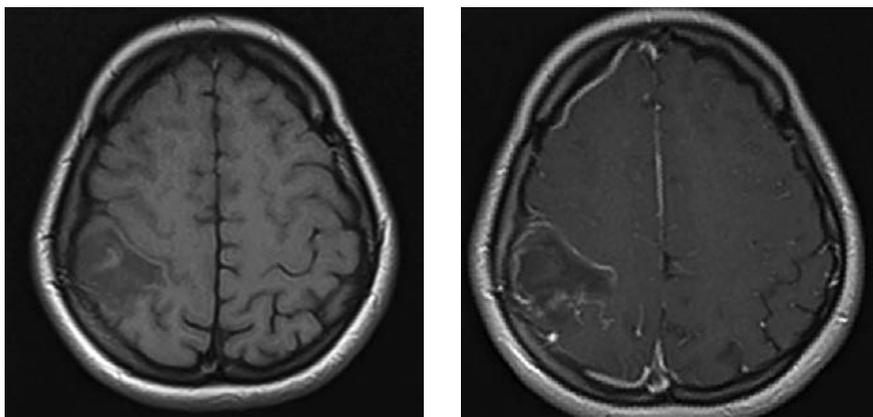
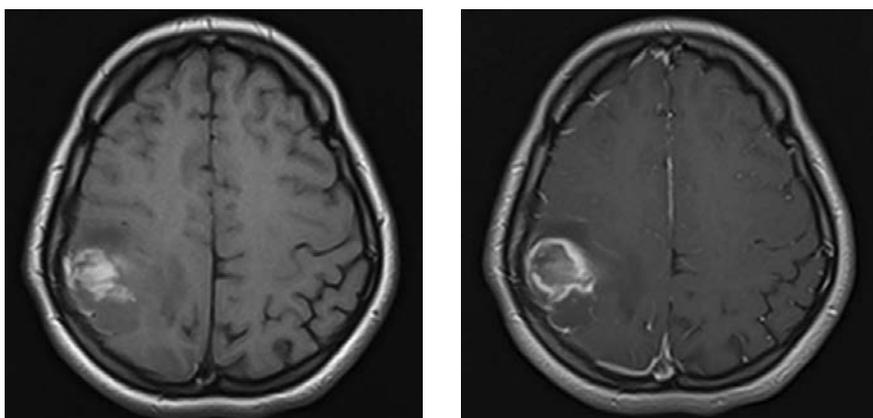


Рисунок 4. МРТ пациентки Д., 27 лет, при поступлении. МР-картина ишемии с признаками геморрагического пропитывания в правой теменной области головного мозга по венозному типу (зона ишемии неправильной формы размерами 4,3 × 2,9 × 3,3 см неоднородной структуры за счет геморрагического пропитывания).

выявленных образований с геморрагическим компонентом) (рис. 5).

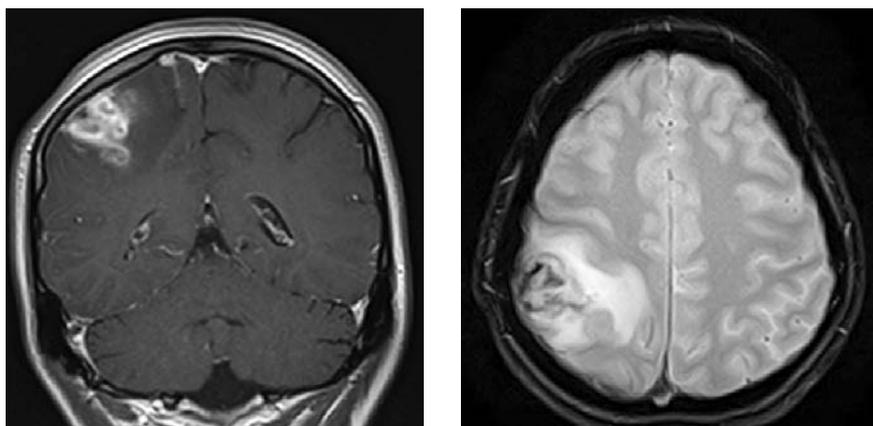
МРТ головного мозга на 14-й день после поступления: венозный инфаркт головного мозга в правой

теменно-затылочной области на фоне тромбоза крупной поверхностной вены прецентральной области с геморрагической трансформацией в зоне очага, перифокальным отеком.



T1-ВИ без контраста.

T1-ВИ + контрастирование.



T1-ВИ – Cor с контрастом.

T2*-ВИ, АХ.

Рисунок 5. МРТ головного мозга пациентки Д., 27 лет, с контрастированием через 10 дней после поступления. МР-картина требует динамического наблюдения, вероятнее всего, соответствует ишемии с элементами геморрагического пропитывания в правой теменной области головного мозга (по венозному типу) (патологическая зона размерами 4,3 × 2,9 × 3,3 см неоднородной структуры за счет формирования округлой формы двух образований с геморрагическим компонентом размерами 2,5 × 2,5 см и 1,2 × 1,1 см гематом (?) с обширным перифокальным отеком. После введения контраста (магневист 20 мл внутривенно) определяется интенсивное локальное накопление контраста в вышеописанной зоне по периферии выявленных образований с геморрагическим компонентом).

Данных за тромбоз прилежащего верхнего сагиттального синуса не выявлено (рис. 6).

Холтер-мониторинг АД. Заключение: произведено 25 измерений, из них анализу подлежат 17. Дневник во время исследования пациентка не вела. Наибольшее значение в дневные часы: САД – 164; ДАД – 109 мм рт. ст. Наименьшее значение в дневные часы: САД – 115; ДАД – 68 мм рт. ст. Систолический АД-индекс времени гипертонии – 36,3 %, повышенный. Диастолический АД-индекс времени гипертонии – 73,5 %, повышенный. Диастолический АД-индекс площади гипертонии – 56,1 %, нормальный. Заключение: мягкая форма артериальной гипертонии в дневные часы.

Эхо-КГ: полости сердца не расширены. Внутриведенная гемодинамика без особенностей. Показатели систолической и насосной функции сердца в норме. ФВ левого желудочка – 65 %.

ЭЭГ при поступлении: выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга общезлобного характера с признаками заинтересованности глубинных лобно-височных структур и дисфункцией срединно-стволовых структур головного мозга, указывающих на повышенную судорожную готовность головного мозга. Четких очаговых изменений нет.

ЭЭГ через 7 дней: выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга общезлобного характера с признаками заинтересованности передних отделов и дисфункцией срединно-стволовых структур головного мозга. Грубых очаговых изменений нет. Признаки снижения порога судорожной готовности, усиливающиеся во время гипервентиляции. По сравнению с предыдущей ЭЭГ отмечается некоторая положительная динамика в виде уменьшения степени общезлобных изменений и пароксизмальной активности.

ЭЭГ через месяц: на фоне диффузных эпилептиформных нарушений дисфункция неспецифических структур головного мозга. Очаговой патологии не выявлено. По сравнению с предыдущей записью положительная динамика в виде снижения

индекса диффузной островолновой активности, уменьшения количества разрядов острых волн, увеличения индекса альфа-волн, появления на отдельных участках правильного пространственного распределения корковой активности.

УЗИ органов брюшной полости и почек: УЗ-признаки деформации желчного пузыря, пиелоэктазии правой почки.

УЗДГ вен нижних конечностей при поступлении: эхо-признаков тромбоза глубоких и поверхностных вен нижних конечностей не выявлено.

Проведены консультации

Ангиохирург: тромбоз кубитальных вен левой верхней конечности. Оперативное лечение не показано.

Офтальмолог: признаки застойных явлений ДЗН.

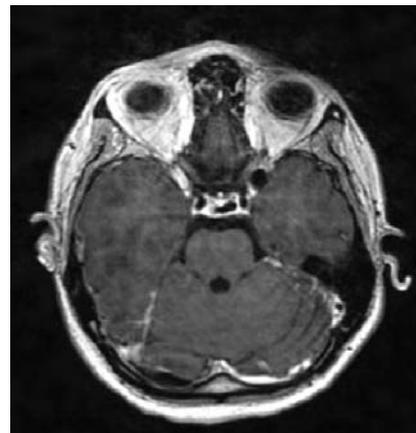
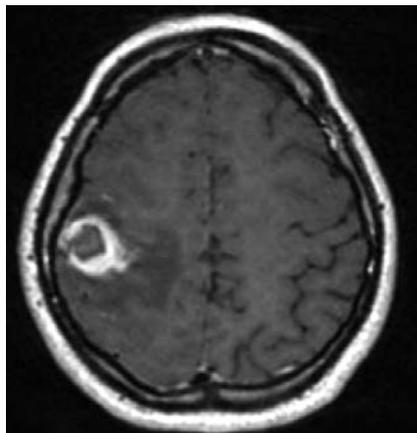
Терапевт: хронический гастродуоденит, обострение.

Консультация в НИИ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко в отделении радиологии: венозный инфаркт в правой центральной зоне мозга в стадии трансформации. Показано контрольное МРТ через 2–3 месяца.

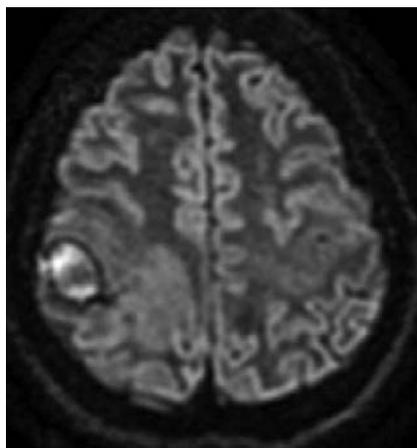
Гематолог: тромбофилия. Гетерозиготные полиморфизмы (мутации) генов: протромбина G20210A, МТГФР, РА1-I, фактора VII, IГП IIIa. Гипергомоцистеинемия. Венозный инфаркт головного мозга в правой теменно-затылочной области 03.05.2016. Тромбоз поверхностных кубитальных вен (левого предплечья) 20.05.2016.

Окончательный диагноз у пациентки (по данным нейровизуализации и с учетом заключения гематолога): венозный инфаркт головного мозга в правой теменно-затылочной области. Тромбоз поверхностных кубитальных вен (левого предплечья). Тромбофилия. Гетерозиготные полиморфизмы (мутации) генов: протромбина G20210A, МТГФР, РА1-I, фактора VII, IГП IIIa. Гипергомоцистеинемия.

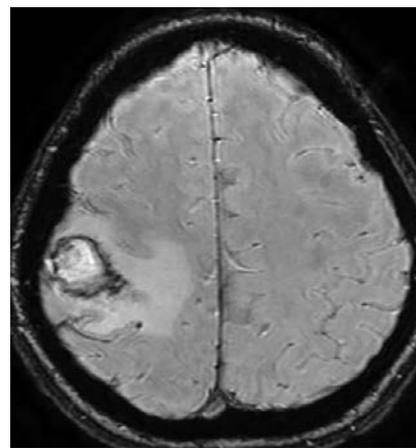
Курс лечения пациентки Д., 27 лет, в стационаре включал патогенетическую и симптоматическую терапию. Основным патогенетическим методом лечения данной патологии признаны АКГ: эноксапарин натрия 0,4 мл два раза в день подкожно, два курса



T1-ВИ + контрастирование.



Режим DWI.



Режим AX – SWAN.

Рисунок 6. МРТ головного мозга пациентки Д., 27 лет, на 14-й день после поступления. Венозный инфаркт головного мозга в правой теменно-затылочной области на фоне тромбоза крупной поверхностной вены прецентральной области с геморрагической трансформацией в зоне очага, перифокальным отеком. Данных за тромбоз прилежащего верхнего сагиттального синуса не выявлено.

(7 и 12 дней); ацетилсалициловая кислота 125 мг раз в день + омега-3 20 мг два раза в сутки.

Лечение синдрома ВЧГ: маннитол 20%-ный раствор 200 мл однократно в ОРИТ, далее ацетазоламид 250 мг три раза в день с последующим переходом на двухкратный прием при уменьшении явлений застоя на глазном дне.

Для купирования судорожного синдрома в ОРИТ: Реланиум 10 мг (4 мл) внутривенно и внутримышечно № 3, далее Финлепсин (карбамазепин) 200 мг три раза в день длительно.

Курс антибактериальной терапии: цефтриаксон 2 г два раза в день внутривенно, внутримышечно – 11 дней.

Рекомендации при выписке

Гематолог: Эликвис® (апиксабан) 5 мг два раза в день 6 месяцев, затем уменьшение дозы до 2,5 мг два раза в день, прием в течение длительного

времени; Нейромультивит по одной таблетке два раза в день + фолиевая кислота; Детралекс 500 мг два раза в день.

Невролог: Ацетазоламид 250 мг один раз утром ежедневно, Аспаркам под контролем уровня калия крови, длительно (5–6 месяцев); Финлепсин® 200 мг три раза в день.

Повторный осмотр невролога через 8 месяцев: жалоб нет. Неврологический статус без особенностей. Рекомендовано продолжить антикоагулянтную терапию, длительность приема антиконвульсантов – после консультации эпилептолога.

Обсуждение

Верификация диагноза венозного инфаркта (ВИ) представляет собой довольно сложную задачу. В первую очередь это связано с морфологическими особенностями ВИ: он

не имеет территориальной привязки и контурирования очага в пределах бассейна какой-либо магистральной артерии, ишемия всегда носит вторичный характер, а полнокровие, стаз, диapedезные кровоизлияния, мелкие очаги некроза не сопровождаются патологическими изменениями артерий области поражения. При венозном характере инфаркта вазогенный отек (при артериальном превалирует цитотоксический) более выражен [7]. Характерной чертой венозного инфаркта является ранняя геморрагическая трансформация, связанная с венозным застоем и ранним развитием вазогенного отека. Морфологические особенности напрямую коррелируют с клиническими проявлениями нарушения венозного кровообращения: жалобами на нарастающие по времени и интенсивности головные боли, усиливающиеся в ночное время, боли в области глазного яблока и сосцевидного отростка в сочетании с застойными явлениями на глазном дне, глазодвигательными нарушениями, судорожным синдромом неясного происхождения, субфебрильной температурой на 4–5-й день болезни. Выявляется тенденция к быстрому регрессу общемозговых и очаговых симптомов [8]. Как правило, очаговые мигрирующие симптомы появляются тогда, когда в процесс вовлекается вещество головного мозга, то есть развивается вначале отек участка мозга, а затем – обширный корковый венозный инфаркт: появляются моторный дефицит, судорожные припадки. Следует заметить, что симптоматика проявляется у более молодых пациентов часто без артериальной гипертензии и сахарного диабета [9]. Однако у большинства пациентов в анамнезе отмечаются головные боли (часто мигрени), нарушения гемостаза [10]. *Это своеобразные «красные флаги» венозной дисциркуляции.* В первую очередь необходимо исключить врожденную тромбофилию, генные мутации V-фактора Лейдена и протромбина, дефицит протеинов C, S и антитромбина. Значимыми генетическими мутациями для диагностики считаются: FV – особенно Лейденская и F2 протромбина G20210A [11]. Остальные не так важны, и наличие гетерозиготных полиморфизмов

не считается тромбофилией (МТГФР, PAI-I, фактора VII, ГП IIIa) без тромбоза; в описанном случае эти мутации можно считать дополнительными факторами развития ВИ (у пациентки Д. на фоне мутации в гене МТГФР развилась гипергомоцистеинемия).

Тромбофилия (генетическая и приобретенная) – наиболее частая причина церебральных венозных тромбозов и инфарктов. Ее следует подозревать у молодых пациенток с рецидивирующими церебральными и внецеребральными венозными тромбозами, при наличииотягощенного семейного анамнеза (у пациентки Д. умерли отец и бабушка от ТЭЛА), а также в отсутствие явных приобретенных причин. Лабораторное исследование должно включать определение генетических маркеров [12]. Вероятно, важное значение в патогенезе ВИ у женщин играют эндокринные факторы. Длительное использование оральных контрацептивов было пусковым механизмом развития у пациентки венозной патологии [13, 14].

Методом выбора для верификации диагноза считается МРТ головного мозга с МР-венографией, эти методы не всегда доступны, особенно в остром периоде заболевания. Как правило, первым исследованием при подозрении на инсульт является компьютерная томография без контрастного усиления (КТ – аксиальные срезы) [15]. К сожалению, часто на КТ не удается обнаружить тромбоз (в 25–40% случаев не обнаруживают патологических изменений в веществе мозга), особенно если исследование проводится без введения контраста. Но можно заподозрить венозный характер исходно негеморрагического инсульта на основании ряда наиболее выраженных симптомов: симптома гипертензионного сосуда при рутинной КТ, типичной локализации гиподенсного участка в теменно-затылочной области и мозжечке при тромбозе верхнего сагиттального, поперечного и сигмовидного синусов, а также мозолистом теле и зрительных буграх при тромбозе нижнего сагиттального и прямого синусов, внутренних вен мозга вне какого-либо артериального бассейна, неправильной форме очага.

Отличительной особенностью венозного инсульта является присутствие признаков вазогенного отека, по данным МРТ, в первые сутки заболевания [15]. Форма очагов инфаркта мозга при венозном инсульте неправильная, контуры – нечеткие неровные, МР-сигнал в большинстве случаев гетерогенный. У пациентов часто визуализируются признаки церебральной венозной дисциркуляции и интракраниального венозного застоя [16]. Как уже описывалось выше, отличительным признаком ВИ является вазогенный отек в первые сутки заболевания. Достоверно дифференцировать вазогенный отек от цитотоксического можно с помощью МР-режимов DWI (diffusion-weighted image – диффузионно-взвешенное изображение) и ADC-картирования [17]. Вазогенный отек характеризуется гипо- или изоинтенсивными очагами на DWI, повышением интенсивности сигнала при ADC-картировании. В случае остро развившегося синдрома внутричерепной гипертензии данный признак можно считать следствием тромбоза церебральных венозных синусов, если на МРТ в базовом режиме в подостром периоде (от 5–7 до 30–35 дней) выявляется усиление интенсивности сигнала в проекции синусов на T1–WI, T2–WI и FLAIR, и иногда процесс может сопровождаться развитием венозного инфаркта или отека в веществе мозга, расположенном в зоне тромбированного синуса. Для уточнения наличия геморрагического пропитывания в зоне инфаркта показано включение в протокол исследования последовательностей на основе T2*–WI (режим «градиентное эхо»: SWI, SWAN), которое позволяет выявить деоксигемоглобин (внутривенный тромб в острой или подострой стадии визуализируется в виде гипоинтенсивного сигнала). Это позволяет уже в ранние сроки определить наличие геморрагического пропитывания в зоне инфаркта, а также уточнить его наличие в очаге перенесенного ранее инфаркта мозга. Последовательность T2–WI при конвенциональной МРТ можно использовать для подсчета площади поражения при инсульте, так как она сильно коррелирует с DWI и картой

CBV (количественный анализ и цветная карта перфузии в режиме cerebral blood volume) при ПКТ, являющимися маркерами конечного размера инфаркта [18, 19]. Таким образом, алгоритм нейровизуализационной диагностики у пациентов с подозрением на ВИ должен включать: КТ в остром периоде в первые 5 дней; базовую МРТ с 5–7-го дня в подостром периоде; при необходимости – МР-ангиографию, МР-венографию или КТ-ангиографию с болюсным введением контрастного вещества с исследованием как артериальной, так и венозной фазы мозгового кровотока.

Лабораторные методы исследования играют важную роль в протоколе ведения пациентов с нарушениями венозного кровообращения, так как своевременное назначение патогенетической терапии (антикоагулянтов, препаратов, уменьшающих отек мозга) способствует благоприятному исходу, снижению летальности и тяжелой инвалидизации. У пациентки Д. выявлена корреляция между генетическими мутациями и развитием ВИ, поэтому использовалась антитромботическая терапия [20]. Хотя основным препаратом является гепарин (его эффективность доказана в контролируемых исследованиях) [21], в последние годы широко используются низкомолекулярные гепарины (НМГ): дальтепарин, надропарин, эноксапарин. Достоинствами НМГ, по сравнению с НФГ, являются меньшая частота геморрагических осложнений, крайне редкое развитие тромбоцитопении, более продолжительное действие, высокая биодоступность, отсутствие необходимости частого лабораторного контроля [22]. Лечебная доза эноксапарина составляет 1 мг на 1 кг массы тела больного два раза в сутки. Далее рекомендован переход на оральные антикоагулянты (варфарин, апиксабан). До настоящего момента оптимальная длительность антикоагулянтной терапии остается дискуссионным вопросом. В большинстве рекомендаций при врожденной тромбофилии прием антикоагулянтов должен продолжаться не менее 6–12 месяцев. Более длительное назначение антикоагулянтов проводится у пациентов с двумя эпизодами тромбоза или одним эпизодом

церебрального венозного тромбоза при наличии наследственной тромбофилии [23]. В случае пациентки Д. назначен антикоагулянт длительно с последующим после 6 месяцев снижением дозы.

Особый акцент в терапии был сделан на борьбу с внутричерепной гипертензией (ВЧГ) [24]. Для этого применялся препарат ацетазоламид. До недавнего времени он рассматривался исключительно как диуретик. Но, согласно инструкции, его диуретический эффект слабый, а через 3 дня применения препарат уже не обладает диуретическими свойствами: после перерыва на несколько дней вновь назначенный ацетазоламид возобновляет диуретические свойства из-за восстановления нормальной активности карбоангидразы. Ацетазоламид – системный ингибитор карбоангидразы, позволяющий длительно компенсировать нарушения ликвородинамики. Точка приложения действия препарата – любой орган или система органов, где есть карбоангидраза: эритроциты; сосудистые сплетения головного мозга; клетки поджелудочной железы; слизистая оболочка желудка; окологлазная слонная железа; почки; ресничное тело глаза.

Ацетазоламид блокирует синтез избыточного ликвора, нормализует рН тканей мозга, обеспечивает первичную вазодилатацию церебральных сосудов [25]. В результате двух международных исследований, проведенных в 2013 и 2014 годах, было доказано, что ацетазоламид эффективно снижает продукцию ликвора, а также частоту и интенсивность головной боли при внутричерепной гипертензии [26]. Были описаны возможности применения препарата на протяжении 12 месяцев в дозе от 750 до 2225 мг в сутки. Ранее проводились исследования, в которых были рекомендованы более высокие эффективные дозы – от 1 до 4 г в сутки [27]. Главные выводы этих исследований позволили использовать препарат длительно, без перерыва и, главное – в индивидуальной дозировке у пациентки Д. Следует помнить, что коррекция ликвородинамических нарушений не может быть эпизодической, не требует длительных перерывов в лечении. Длительность

действия препарата – до 12 часов. Рекомендуемая дозировка препарата для пациентов с внутричерепной гипертензией – 1–3 таблетки в сутки. Необходимости в осуществлении интервалов в терапии нет. Пациентка Д. принимала препарат Диакарб® (единственный ацетазоламид, зарегистрированный в РФ) около 6 месяцев непрерывно, за время использования не отмечалось выраженных побочных эффектов, ухудшения состояния пациентки. Терапия проводилась под контролем электролитного баланса и при необходимости корректировалась.

Симптоматическая терапия ВИ была направлена на купирование судорожного синдрома. Рекомендуется начинать лечение антиконвульсантами только у больных с развившимися эпилептиками, продолжать терапию до 1 года и постепенно ее отменять при условии отсутствия эпилептиков и изменений на ЭЭГ.

Заключение

В продемонстрированном клиническом случае среди возможных причин на первое место, по-видимому, следует ставить измененное состояние свертывающей системы организма (тромбофилия, гетерозиготные полиморфизмы генов: протромбина G20210A, МТГФР, PAI-I, фактора VII, ГП IIIa, гипергомоцистеинемия). Тромбофилическое состояние стало пусковым фактором развития венозного инфаркта. В таких случаях крайне важен тщательный сбор анамнеза, в частности пристальное внимание к наличию инфекционного процесса, черепно-мозговой травмы, венозного тромбоза любой локализации, использованию лекарственных препаратов (особенно гормональных), способных провоцировать развитие гиперкоагуляционного состояния. У молодых пациенток с жалобами на головную боль, впервые возникшую, интенсивную, плохо поддающуюся лечению, наличие изменений на глазном дне (застойные, отечные, гиперемированные диски зрительных нервов, расширенные, полнокровные вены на глазном дне) необходимо в первую очередь исключать нарушения мозгового венозного кровообращения.

Список литературы

1. Шамалов Н. А., Кустова М. А. Криптогенный инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; (специальный выпуск 2): 42–49.
2. Машин В. В., Белова Л. А., Моисеев М. Ю., Прошин А. Н. Сравнительное клинико-нейровизуализационное исследование венозных и артериальных инсультов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 4: 24–31.
3. Макотрова Т. А., Сотников А. С., Левин О. С. Венозный инфаркт мозга, вызванный тромбозом поперечного венозного синуса с клиникой изолированной алексии // *Неврологический журнал*. 2013; № 4: 23:29–33.
4. Путилина М. В., Ермошкина Н. Ю. Тромбоз венозных синусов. Особенности диагностики. *Неврология*. 2008; 2: 38–42.
5. Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R. D., Bushnell C. D., Cucchiara B., Cushman M., deVeber G., Ferro J. M., Tsai F. Y.; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for health-care professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2011; 42: 1158–1192. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364.
6. Путилина М. В., Теплова Н. В. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга. Клинические рекомендации. *Жур. Нервные болезни*; 2019; 1: 11–16.
7. Шатохина М. Г. Магнитно-резонансная и компьютерная томография в диагностике негеморрагического инсульта, вызванного церебральным венозным тромбозом, Автореф. дисс., Томск, 2012.
8. Semenov S., Moldavskaya I., Shatokhina M., Semenov A., Barbarash L. How to distinguish between venous and arterial strokes and why? *Neuroradiology Journal*. 2011; 24 (2):289–99.
9. Семенов С. Е., Шумилиа М. В., Жучкова Е. А., Семенов А. С. Диагностика церебральной венозной ишемии. Клиническая физиология кровообращения. 2015; (2): –5–15.
10. Федин А. И., Соловьева Э. Ю., Миронова О. П., Путилина М. В., Ермошкина Н. Ю., Мошкина В. В., Дмитриева Е. В. Диагностика и лечение хронической венозной патологии головного мозга. В сборнике: *Международный конгресс, посвященный Всемирному Дню инсульта Материалы конгресса*. 2017. С. 692–693.
11. Путилина М. В. Современные представления о болезни мелких сосудов. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*; 2019-Т. 119(11): 65–73 <http://dx.doi.org/10.17116/jneuro201911911165>
12. Dag Z. O. I., Işık Y. I., Tulmac O. B. I., Demiryay D. I. HELLP Syndrome and Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated with Factor V Leide Mutation during Pregnancy // *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014; 2014:582–589. doi: 10.1155/2014/582890.
13. Bousser M. G., Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy and/or contraceptives // *Thrombosis Research* 130 (2012) S19–S22. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.08.264>
14. Amoozegar F., Ronksley P. E., Sauve R., Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol*. 2015 Feb 2; 6:7. (epub ahead of print). doi: 10.3389/fneur.2015.00007.
15. Федин А. И., Ермошкина Н. Ю., Путилина М. В., Васильев Ю. Д., Козлов М. Б., Сидельникова Л. В., Снигерева Т. Ю. Особенности клиники и диагностики церебральных венозных тромбозов // *Клиническая физиология кровообращения*, 2014; № 1: 32–43
16. Чуканова Е. И., Чуканова А. С., Даниялова Н. Д. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; (1):89–94.
17. Семенов С. Е., Шатохина М. Г., Коваленко А. В., Хромов А. А. Критерии диагностики негеморрагического инсульта методами рентгеновской мультиспиральной компьютерной (МСКТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 1: 43–53
18. Ананьева Н. И., Трофимова Т. Н. КТ- и МРТ-диагностика острых ишемических инсультов. СПб, 2006. – 136 с.
19. Федин А. И., Путилина М. В., Ермошкина Н. Ю., Сидельникова Л. В., Соловьева Э. Ю., Мошкина В. В., Бадалян К. Р. Диагностика и лечение тромбоза венозных синусов. В сборнике: *Международный конгресс, посвященный Всемирному Дню инсульта Материалы конгресса*. 2017. С. 690–691.
20. Aguiar de Sousa D., Canhão P., Ferro J. M. Safety of Pregnancy After Cerebral Venous Thrombosis: A Systematic Review. *Stroke*. 2016 Mar; 47(3):713–8. Epub 2016 Jan 21. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.01955
21. Кириенко, А. И., Матюшенко А. А., Андрияшкин В. В. Острый венозный тромбоз: базовые принципы терапии. // *Медицина неотложных состояний*. 2006. № 4(5): 28:32.
22. Caso V., Agnelli G., Paciarani M. Frontiers of neurology and neuroscience. Handbook on cerebral venous thrombosis. 2008; 184. vol 23, pp I–VI DOI:10.1159/000111255
23. Einhaupl K., Stam J., Bousser M.-G. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur. J. Neurol*. 2010; 17: 1225–313. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03011
24. Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *JAMA*. 2014 April 23; 311(16): 1641–1651
25. Mohamad R., Chaaban, Kristen O., Riley, Bradford A. Acetazolamide for high intracranial pressure cerebrospinal fluid leaks; Woodworth; International Forum of Allergy & Rhinology. 2013; 3 (9):718–721
26. Yri HM, Rönnbäck C., Wegener M, Hamann S, Jensen RH. The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12month prospective followup study. *Eur J Neurol* 2014; 21:1458–1464. doi: 10.1111/ene.
27. Wall M., McDermott MP., Kiebertz KD., Corbett JJ., Feldon SE., Friedman DI, Katz DM, Keltner JL, Schron EB, Kupersmith MJ. Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *JAMA*. 2014 April 23; 311(16): 1641–1651 doi: 10.1001/jama.2014.3312.

Для цитирования: Путилина М. В., Ермошкина Н. Ю., Сидельникова Л. В. Венозный инфаркт головного мозга у пациентки с тромбофилией на фоне приема гормональных препаратов. *Медицинский алфавит*. 2020 (11): 10–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-10-16>.

For citation: Putilina M. V., Ermoshkina N. Yu., Sidelnikova L. V. Venous cerebral infarction in patient with thrombophilia while taking hormonal drugs. *Medical alphabet*. 2020 (11): 10–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-10-16>.



Раннее начало терапии препаратом окрелизумаб способствовало двукратному снижению потребности в опоре при ходьбе у пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом

Компания «Рош» анонсировала результаты нового анализа данных клинических исследований III фазы OPERA I и OPERA II, а также открытые наблюдательных исследований, которые показывают, что лечение препаратом окрелизумаб (Окревус®) позволяет снизить риск прогрессирования заболевания и инвалидизации при рецидивирующем рассеянном склерозе (РРС) и первично-прогрессирующем рассеянном склерозе (ППРС). Эти данные укрепляют доказательную базу благоприятного профиля «польза – риск» препарата, включая влияние РС на повседневную жизнь пациентов. Результаты анализа данных были выбраны для презентации на LXXII Ежегодной конференции Американской академии неврологии и будут представлены в виртуальном формате в течение ближайших недель. «Людам, живущим с рассеянным склерозом, крайне важно поддерживать способность к передвижению как можно дольше. Мы воодушевлены результатами нового анализа долгосрочных данных, которые показывают, что раннее начало терапии препаратом окрелизумаб помогает снизить потребность в ортопедической опоре при ходьбе примерно на 50% в течение шести лет, – сказал Леви Гарруэй, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». – Замедление прогрессирования рассеянного склероза на более ранних стадиях развития, в отличие от тактики лечения исключительно обострений, может принести дополнительную клинически значимую пользу для людей с этим заболеванием».

Влияние окрелизумаба на прогрессирование заболевания и риск возникновения потребности в опоре при ходьбе у пациентов с РРС

Согласно анализу данных исследования III фазы OPERA, более раннее начало лечения окрелизумабом помогло отсрочить риск возникновения потребности в опоре при ходьбе по сравнению с группой, которые были переведены с режима лечения интерфероном бета-1а спустя два года. Риск измеряли по времени до достижения шести и более баллов по расширенной шкале оценки статуса инвалидизации (EDSS ≥ 6), которая сохраняется в течение как минимум 48 недель. У пациентов, получавших окрелизумаб,

риск возникновения потребности в опоре при ходьбе оказался ниже на 49% за шесть лет исследования по сравнению с теми, кто получал интерферон бета-1а (4,3 и 7,2%* соответственно; $p = 0,0042$). Профили безопасности окрелизумаба в рамках двойного слепого периода и периода открытого наблюдения в целом совпадали.

Влияние окрелизумаба на прогрессирование РС, измеряемое по степени атрофии таламуса

Окрелизумаб замедлял атрофию таламуса (которая определяется по изменению объема таламуса) у пациентов с РРС или ППРС. Результаты двойных слепых периодов в исследованиях III фазы OPERA I, OPERA II и ORATORIO показали значительно меньшую атрофию таламуса по сравнению с группами с интерфероном бета-1а и плацебо соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях). Таламус – это структура в головном мозге, состоящая из серого вещества. Таламус отвечает за передачу информации и выступает в роли интеграционного центра, играет важную роль в регуляции сознания, двигательном контроле и восприятии, а также обработке сенсорной информации. В результате прогрессирования РС таламус повреждается. Атрофия таламуса может быть маркером терапевтической эффективности.

Благодаря быстро растущему опыту применения у более чем 150 тысяч пациентов, получающих лечение по всему миру, окрелизумаб, для которого установлен интервал применения раз в полгода (каждые шесть месяцев), является первым и единственным препаратом, одобренным для лечения РРС (включая рецидивирующе-ремиттирующий РС и вторично-прогрессирующий РС с обострениями и ППРС). Окрелизумаб одобрен к медицинскому применению в 90 странах мира.

Ссылки

- * Анализ Каплана-Мейера после 288 недель.
[1] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Окревус®. Государственный реестр лекарственных средств, <https://grls.rosminzdrav.ru>. Доступ: 23.04.2020.



Постинсультная реабилитация: нутритивный статус и его коррекция

Л. Р. Ахмадеева, д.м.н., проф. кафедры неврологии¹
 М. В. Наприенко, д.м.н., проф. кафедры интегративной медицины²
 О. С. Лазовая, студентка¹
 Г. С. Загидуллина, студентка¹
 А. Ф. Тимирова, зав. отделением медицинской реабилитации³
 Р. Х. Гизатуллин, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО¹
 Л. В. Смекалкина, д.м.н., проф. кафедры интегративной медицины²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

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

³ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

Rehabilitation after stroke: nutritional status and its correction

L. R. Akhmadeeva, M. V. Naprienko, O. S. Lazovaya, G. S. Zagidullina, A. F. Timirova, R. Kh. Gizatullin, L. V. Smekalkina

Bashkir State Medical University, Ufa; City Clinical Hospital No. 21, Ufa; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow; Russia

Резюме

В статье представлены результаты исследования нутритивного статуса пациентов с церебральным инсультом, находящихся на стационарном лечении в отделении медицинской реабилитации. Повышенный риск нутритивной недостаточности в общей группе по всем шкалам выявлен у 16% пациентов, в группе лиц старше 65 лет – у 44%. Пациенты с нарушением глотания в 100% случаев имели риск нутритивной недостаточности. Из всех антропометрических показателей только окружность мышц плеча была достоверно ниже у пациентов с нутритивной недостаточностью по сравнению с нормой. Выявление и лечение недостаточности питания рекомендуется во время реабилитации больных, перенесших инсульт, как в периоде лечения, так и при последующем наблюдении. Дальнейший подбор специализированных продуктов для оптимизации питания пациента с инсультом может обеспечить сбалансированную нутритивную поддержку и ускорить восстановление и реабилитацию.

Ключевые слова: **мальнутриция, инсульт, нутритивный статус, скрининговые шкалы, специализированное питание.**

Summary

This article presents the results of our study of the nutritional status of patients after cerebral stroke who were hospitalized to the medical rehabilitation unit. Among all patients, 16% had an increased risk of nutritional deficiency by all scales with the highest numbers in patients over 65 (44% had a risk of nutritional deficiency on all scales). Among patients with swallowing disorders, 100% of patients had a risk of nutritional deficiency. Out of all anthropometric indicators, only the circumference of the shoulder muscles was significantly lower in patients with nutritional deficiency. Assessment and correction of malnutrition during rehabilitation after stroke is recommended during the acute treatment and follow-up. Special clinical nutrition products can be a good support for balanced feeding for more rapid rehabilitation.

Key words: **malnutrition, stroke, nutritional status, screening scales, clinical nutrition.**



Л. Р. Ахмадеева



М. В. Наприенко



О. С. Лазовая



Г. С. Загидуллина



А. Ф. Тимирова



Р. Х. Гизатуллин



Л. В. Смекалкина

Актуальность исследования

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является наиболее распространенной причиной смерти и инвалидности во всем мире, вследствие чего остается актуальной проблемой неврологии и медицины в целом [1]. Ежегодно фиксируется около 6,7 млн летальных исходов [2]. Прогнозируется увеличение частоты развития ОНМК в ближайшие 5–10 лет на 12% в общей популяции и на 20% в слаборазвитых странах [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает первое место в глобальном бремени болезней среди неврологических заболеваний [4]. По европейским

странам частота инсульта колеблется от 100 до 700 случаев в год на 100 тыс. жителей [5]. В Российской Федерации показатель смертности от инсульта составляет 175 случаев на 100 тыс. человек [6, 7].

С целью улучшения неврологических и когнитивных функций больных инсультом, в попытке преодолеть его метаболические последствия проводятся многочисленные реабилитационные мероприятия, в том числе диетологические [8, 9]. Синдром нутритивной недостаточности (НН) или мальнутриция, связанный с недостаточным поступлением в организм необходимых для восстановления после

перенесенного инсульта питательных веществ, встречается, по данным различных авторов, от 6,1 до 62,0% случаев [10, 11]. Раннее выявление данного состояния имеет решающее значение, так как является фактором риска неблагоприятных исходов – причиной длительного пребывания в стационаре, ухудшения функционального исхода и увеличения смертности через 3–6 месяцев после инсульта [12–14]. Пациенты с недостаточностью питания в острой фазе инсульта демонстрируют медленный темп восполнения неврологического дефицита в раннем и позднем реабилитационном периодах, поэтому оценка состояния пациентов после перенесенного инсульта должна включать оценку НН [13, 15]. Однако трудности в общении, нарушение подвижности или вертикализации пациентов после инсульта затрудняют получение антропометрических показателей и создают проблему данной оценки [16–18]. Кроме того, измененный метаболический процесс при инсульте может имитировать признаки недоедания и затрудняет выявление истинной НН [12]. По данным литературы, гиперметаболизм, увеличение катаболизма [19] у пациентов после ОНМК дают возможность считать сам инсульт фактором риска для возникновения мальнутриции у людей без дисфагии, а наличие дисфагии дополнительно осложняет течение заболевания [13]. Описано большое количество методик оценки нутритивного статуса, однако часто это является сложной задачей из-за отсутствия методических стандартов. Оправданными считаются комплексная оценка состояния [20–22], а также оценка глубины метаболических нарушений с использованием маркеров метаболической дисфункции [23]. Использование валидированного скрининга людей с НН позволяет на раннем этапе выявлять группы риска и обеспечивать осуществление эффективных мер вмешательства. Подбор специализированных продуктов для оптимизации питания пациента с инсультом может обеспечить сбалансированную нутритивную поддержку и ускорить восстановление и реабилитацию.

Цель исследования

Определение нутритивного статуса и групп риска по развитию синдрома НН у пациентов с церебральным инсультом, находящихся на стационарном лечении, для повышения эффективности реабилитационных мероприятий.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе отделения медицинской реабилитации городской клинической больницы № 21 г. Уфы. Наблюдались 63 пациента, 28 (44%) мужчин и 35 (66%) женщин в возрасте от 21 года до 89 лет (средний возраст 63 года) в раннем восстановительном периоде с диагнозом ОНМК (инсульт был диагностирован в течение предшествующих 6 месяцев). Семь (11%) пациентов перенесли геморрагический подтип инсульта, 56 (89%) – ишемический инсульт.

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы с помощью шкал, рекомендованных Европейской ассоциацией клинического питания и метаболизма (ESPEN) для оценки нутритивного статуса. Шкала Subjective Global Assessment (SGA), экономичный и быстрый метод оценки питания, проводимый у постели больного, является надежным инструментом для прогнозирования состояния у тяжелобольных пациентов [24]. Шкала детально оценивает большинство факторов, влияющих на метаболизм, а также параметров, отражающих изменения метаболических процессов. Шкала Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) основана на поэтапном исключении из всей совокупности больных пациентов без трофологических нарушений для скрининговой оценки нутритивного риска [25]. Шкала Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) [26] основана на оценке индекса массы тела, темпов потери массы тела, потенциальной или фактической невозможности приема пищи вследствие заболевания (операции). В результате пошагового выполнения алгоритма оценки нутритивного статуса решается вопрос об объеме лечебно-профилактических мероприятий. Шкала Short Nutrition

Assessment Questionnaire (SNAQ) [27] рекомендована к использованию у пациентов дневного стационара или амбулаторно-поликлинического звена. Пожилым пациентам (старше 65 лет) для динамической оценки питания дополнительно в обследование включали шкалу Mini Nutritional Assessment (MNA), разработанную специально для гериатрической практики [28]. Дополнительно оценивали распространенность НН в группе пациентов с нарушением глотания (8 человек) и в группе лиц старше 65 лет (27 человек). Всем измеряли антропометрические данные – рост, массу тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), окружность мышц плеча (ОМП), толщину кожно-жировой складки трицепса (КЖСТ) [29]. Из лабораторных показателей исследовали абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ), глюкозы и холестерина крови [30].

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные данные описывали простым указанием количества и доли в процентах. Для описания вариационных рядов использовали медиану (Me) и стандартное отклонение, для попарного сравнения независимых групп – U-критерий Манна-Уитни. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Состояние пациентов после ОНМК, включенных в исследование, было отягощено рядом факторов: 43% имели возраст старше 65 лет, 13% имели нарушение глотания.

Результаты обследования показали, что повышенный риск НН в общей группе по всем шкалам имелся у 16% пациентов, в группе лиц старше 65 лет – у 44%. Пациенты с нарушением глотания в 100% случаев имели риск мальнутриции.

Интегральная оценочная система показала низкий риск мальнутриции по шкале NRS у большинства пациентов общей группы. Высокий риск был выявлен у 16 (25%) пациентов, в группе пациентов старше 65 лет – у 12 (45%), в группе с нарушением глотания – у 8 (100%) (табл. 1).

Таблица 1

Результаты интегральных оценочных систем пациентов

Шкалы	Степень выраженности (сумма баллов)	Все пациенты, n = 63 (%)	Пожилые пациенты старше 65 лет, n = 27 (%)	Пациенты с нарушением глотания, n = 8 (%)
NRS-2002	Низкий риск	47 (75%)	15 (55%)	0 (0%)
	Высокий риск	16 (25%)	12 (45%)	8 (100%)
SGA	Норма	43 (68%)	12 (44%)	3 (37,5%)
	Умеренная	17 (27%)	14 (52%)	4 (50%)
	Тяжелая	3 (5%)	1 (4%)	1 (12,5%)
MUST	Низкий риск	34 (54%)	8 (30%)	0 (0%)
	Средний риск	20 (32%)	13 (48%)	6 (75%)
	Высокий риск	9 (14%)	6 (22%)	2 (25%)
SNAQ	Норма	39 (62%)	10 (37%)	0 (0%)
	Умеренная	6 (9,5%)	4 (15%)	2 (25%)
	Тяжелая	18 (28,5%)	13 (48%)	6 (75%)
MNA (для пациентов старше 65)	Норма		2 (7%)	
	Риск НН		16 (60%)	
	НН		9 (33%)	

Примечание: данные представлены с указанием количества и доли в процентах. НН – нутритивная недостаточность; SNAQ – Nutrition Assessment Questionnaire; SGA – Subjective Global Assessment; NRS-2002 – Nutritional Risk Screening (2002); MUST – Malnutrition Universal Screening Tool; SNAQ – Short Nutrition Assessment Questionnaire; MNA – Mini Nutritional Assessment.

При прогнозировании исходов метаболических процессов по шкале SGA степень выраженности НН у большинства пациентов оставалась в пределах нормальных значений, умеренная форма и тяжелая встречались реже. У пациентов старше 65 лет и пациентов с нарушением глотания в большинстве случаев была выявлена умеренная форма нарушения питания. Тяжелая форма встречалась в три раза чаще у самых тяжелых пациентов с нарушением глотания.

Исследования недостаточности питания по шкале MUST показали, что в общей группе чаще выявлялся низкий и средний нутритивный риск, в группе пациентов старше 65 лет закономерность была обратно пропорциональной. У пациентов с нарушением глотания 2/3 больных имели средний нутритивный риск, 1/3 – высокий.

Скрининг по шкале SNAQ показал, что, в отличие от общей группы, где у 39 (62%) пациентов были низкие баллы НН, в остальных группах отмечен сдвиг в сторону умеренных и тяжелых форм.

Динамическая оценка состояния питания у пациентов старше 65 лет по шкале MNA показала, что у 16 (60%) пациентов был риск НН, а у 9 (33%) уже имелась мальнутриция.

При анализе соматометрических и клинико-лабораторных параметров (табл. 2) были получены данные: ОМП была достоверно ($p < 0,05$) ниже нормы у пациентов с НН, по шкале MUST, по шкалам SGA, SNAQ отмечалась тенденция к достоверности, по остальным шкалам показатели ОМП статистических различий не имели. КЖСТ и ИМТ при сравнении с нормой не имели достоверных различий. Значение холестерина (медиана) – 4,0 ммоль/л, АКЛ (медиана) – $2,3 \times 10^9$ /л, толщина КЖСТ (медиана) – 10,0 см и ИМТ (медиана) – 26,1 кг/м² не имели достоверных различий во всех группах.

Таким образом, в обследованной группе пациентов, перенесших ОНМК, выявлено широкое распространение НН средней и тяжелой степени. Среди всех пациентов

Таблица 2
Объективные параметры нутритивного статуса

Шкалы	Балл	Число больных	ХС, моль/л	АКЛ, $\times 10^9$ /л	КЖСТ, см	ОМП, см	ИМТ, 26,1 кг/м ²
SGA	Норма НН	43	$4,0 \pm 1,2$	$2,3 \pm 0,7$	$8,0 \pm 6,3$	$25,7 \pm 3,4$	$26,1 \pm 5,1$
		20	$3,7 \pm 1,1$ $p = 0,64$	$2,3 \pm 1,0$ $p = 0,75$	$11,0 \pm 9,4$ $p = 0,38$	$22,4 \pm 3,1$ $p = 0,040^*$	$26,1 \pm 5,4$ $p = 0,66$
NRS-2002	Низкий риск Высокий риск	47	$4,0 \pm 1,2$	$2,2 \pm 0,7$	$10 \pm 7,1$	$25,3 \pm 3,4$	$26,2 \pm 4,8$
		16	$4,5 \pm 1,1$ $p = 0,17$	$2,3 \pm 1,1$ $p = 0,74$	$7,5 \pm 8,5$ $p = 0,15$	$22,6 \pm 3,2$ $p = 0,054$	$25,2 \pm 5,8$ $p = 0,14$
MUST	Норма Средний и высокий риск	33	$4,0 \pm 1,1$	$2,3 \pm 0,7$	$10 \pm 7,1$	$25,7 \pm 3,8$	$26,3 \pm 5,0$
		30	$4,1 \pm 1,3$ $p = 0,72$	$2,3 \pm 1$ $p = 0,87$	$10 \pm 7,8$ $p = 0,43$	$24,5 \pm 2,8$ $p = 0,050^*$	$25,8 \pm 5,1$ $p = 0,25$
SNAQ	Норма НН	39	$4,0 \pm 1,2$	$2,2 \pm 0,7$	$10,0 \pm 7,8$	$25,7 \pm 3,6$	$26,3 \pm 5,0$
		24	$4,1 \pm 1,1$ $p = 0,77$	$2,3 \pm 1,0$ $p = 0,59$	$9,0 \pm 6,7$ $p = 0,18$	$23,6 \pm 2,9$ $p = 0,040^*$	$25,3 \pm 5,3$ $p = 0,15$

Примечание: данные представлены как медиана, стандартное отклонение и критерий Манна-Уитни; * – статистически достоверная разница значения по сравнению с группой без нутритивной недостаточности; НН – нутритивная недостаточность; SNAQ – Nutrition Assessment Questionnaire; SGA – Subjective Global Assessment; NRS-2002 – Nutritional Risk Screening (2002); MUST – Malnutrition Universal Screening Tool; SNAQ – Short Nutrition Assessment Questionnaire; MNA – Mini Nutritional Assessment; ХС – общий холестерин; АКЛ – абсолютное количество лимфоцитов; КЖСТ – толщина кожно-жировой складки трицепса; ОМП – окружность мышц плеча; ИМТ – индекс массы тела.

16% (10 человек) имели повышенный риск НН по всем шкалам. Возраст старше 65 лет являлся фактором риска синдрома мальнутриции [31]. В данной группе пациентов 43% (27 человек) имели риск НН по всем шкалам. По данным ряда авторов, дисфагия встречается у 30–50% больных с ОНМК [32–34], в нашем

исследовании эта цифра была ниже и составила 13%. В исследовании 100% пациентов с нарушением глотания имели риск НН по шкалам SNAQ, MUST, NRS-2002, 62,5% – по шкале SGA.

Полученные значения согласуются с данными литературы о том, что наличие дисфагии является ос-

новным фактором риска развития недостаточности питания у больных инсультом [19]. Среди всех антропометрических показателей только ОМП была достоверно ниже у пациентов с НН. Этот факт необходимо учитывать для работы мультидисциплинарной бригады на всех этапах медицинской реабилитации [4] для включения методов профилактики и коррекции нутритивного дефицита, особенно для пациентов с дисфагиями и пациентов старшей возрастной группы.

Нутритивная поддержка оказывает благоприятное воздействие на пластичность мозга, которая играет важную роль в восстановлении нарушенных функций после ишемии мозга [35]. Цель нутритивной поддержки, как правило, – предотвращение значительной потери массы тела и развития мальнутриции. Диету подбирают с учетом функции глотания. Она может представлять собой естественное энтеральное питание или комбинацию с использованием высококалорийных питательных смесей, а также специальных пищевых добавок разных производителей, которые доступны в России.

Например, «Нутридринк» компании «Нутриция» (Nutricia) позволяет увеличить потребление энергии и белка, снизить риск осложнений, ускорить восстановление и реабилитацию.

Это готовая к применению питательная смесь, полностью сбалансированная по составу нутриентов. Она может использоваться в качестве дополнительного (1–3 бутылочки в день) или единственного источника питания (5–7 бутылочек в день), когда пациент не в состоянии принимать любую другую пищу, тем более что препарат, помимо удобства применения, отличается широким вкусовым разнообразием: клубника, банан, ваниль и шоколад. В небольшом объеме (1 бутылочка 200 мл) содержится полноценный состав белков, жиров, углеводов, комплекс витаминов и минералов (12 г белка, 300 ккал, 13 витаминов и 15 минералов).

Таким образом, выявление недостаточности питания рекомендует на всех этапах лечения и реабилитации больных, перенесших ОНМК.

Список литературы

- Chen N, Li Y, Fang J, Lu Q, He L. Risk factors for malnutrition in stroke patients: A meta-analysis. // *Clin Nutr*. 2019 Feb; 38 (1): 127–135.
- World Health Organisation. The Top 10 Causes of Death. 2014.
- A. R. Green. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. // *British Journal of Pharmacology*, vol. 153, no. 1, pp. S325–S338, 2008.
- Ахмадеева Л. Р., Хох И. Р., Хуснидинова С. Р., Тимирова А. Ф., Ахмадуллин Ф. Ф., Ахмадеева Э. Н. Социальная и психологическая составляющие в медицинской реабилитации. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т. 13. № 1. С. 127–131.
- R. Aquilani, P. Sessarego, P. Iadarola, A. Barbieri, F. Boschi. Nutrition for brain recovery after ischemic stroke: an added value to rehabilitation. // *Nutrition in Clinical Practice*, vol. 26, no. 3, pp. 339–345, 2011.
- Забоеваемость всего населения России. 2017. Статистический сборник. – М.: Минздрав, 2018. – 140 с.
- Global status report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organization [Электронный ресурс] URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/14811>.
- Aquilani R, Sessarego P, Iadarola P, Barbieri A, Boschi F. Nutrition for Brain Recovery After Ischemic Stroke An Added Value to Rehabilitation. // *Nutrition in Clinical Practice*. 2011; 26 (3): 339–45.
- Davis JP, Wong AA, Schluter PJ, Henderson RD, O'Sullivan JD. Impact of pre-morbid undernutrition on outcome in stroke patients. // *Stroke*. 2004; 35 (8): 1930–4.
- Chai J, Chu F, Chow T, Shum N. Prevalence of malnutrition and its risk factors in stroke patients residing in an infirmary. // *Singapore Medical Journal*. 2008; 49 (4): 290.
- Foley NC, Martin RE, Salter KL, Teasell RW. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. // *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2009; 41 (9): 707–13.
- N. C. Foley, K. L. Salter, J. Robertson, R. W. Teasell, M. G. Woodbury. Which reported estimate of the prevalence of malnutrition after stroke is valid? // *Stroke*, vol. 40, no. 3, pp. e66–e74, 2009.
- Gomes F, Emery PW, Weekes CE. Risk of Malnutrition Is an Independent Predictor of Mortality, Length of Hospital Stay, and Hospitalization Costs in Stroke Patients. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016; 25 (4): 799–806.
- Collaboration FT. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the food trial. // *Stroke*. 2003; 34 (6): 1450–6.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stroke and Transient Ischaemic Attack in over 16s: Diagnosis and Initial Management. // *Clinical Guideline [CG68]*. 2008.
- FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: Observational data from the FOOD trial. // *Stroke* 2003, 34, 1450–1456.
- Corrigan ML, Escuro AA, Celestin J, Kirby DF. Nutrition in the stroke patient. // *Nutrition in Clinical Practice*. 2011; 26 (3): 242–52.
- Bouziana SD, Tziomalos K. Malnutrition in patients with acute stroke. // *Journal of nutrition and metabolism*. 2011.
- Sabbouh T., Torbey M. T. Malnutrition in Stroke Patients: Risk Factors, Assessment, and Management. // *Neurocrit Care N29*. 2018. P. 374–384.
- С. Е. Чуприна, О. В. Небогина, Н. А. Жигульская. Нутритивная поддержка у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. // Журнал неврологии и психиатрии, 1, 2018, стр. 110–114.

- Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the international consensus guideline committee. // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2010; 34 (2): 156–9.
- M. L. Corrigan, A. A. Escuro, J. Celestin, D. F. Kirby. Nutrition in the stroke patient. // *Nutrition in Clinical Practice*, vol. 26, no. 3, pp. 242–252, 2011.
- Гизатуллин Р. Х., Лейдерман И. Н., Сатаев В. У., Алягин В. Г. Метаболизм жирных кислот у новорожденных с сепсисом; Сообщение 1 – Новая шкала прогнозирования клинических исходов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 1. С. 87–94.
- Fontes D, Generoso Sde V, Toulson Davison Correia MI. Subjective global assessment: a reliable nutritional assessment tool to predict outcomes in critically ill patients. // *Clin Nutr*. 2014 Apr; 33 (2): 291–5.
- E. Reber, F. Gomes, M. F. Vasiloglou, P. Schuetz, Z. Stanga. Nutritional Risk Screening and Assessment. // *J Clin Med*. 2019 Jul; 8 (7): 1065.
- S. Hormozi, M. Alizadeh-Khoei, F. Sharifi, M. Chehrehgosha, R. Esmaeili, F. Rezaie-Abhari, R. Aminraoaya, Z. Madadi. Validity of malnutrition universal screening tool (must) in geriatric patients: appropriate screening tool in hospital; must or full-mna? // *Aging Res Clin Practice* 2019; 8: 74–79.
- Neelemaat F., Kruijenga H. M., de Vet H. C., Seidell J. C., Butterman M., van Bokhorst T., de van der Schueren M. A. Screening malnutrition in hospital outpatients. Can the SNAQ malnutrition screening tool also be applied to this population? // *Clin. Nutr*. 2008; 27 (3): 439–446.
- Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature—What does it tell us? // *J Nutr Health Aging*. 2006 Nov-Dec; 10 (6): 466–85; discussion 485–7.
- В. В. Бояринцев, М. А. Евсеев. Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента: руководство для врачей – Санкт-Петербург: ОНИ-Пресс, 2017. – 259 с.
- Приказ Минздрава РФ от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации». Приложение № 1. Положение об организации деятельности врача-диетолога. [Электронный ресурс] <http://ivo.garant.ru/#/document/12132439/paragraph/28445:0>.
- L. Ha, P. O. Iversen, T. Hauge. Nutrition for elderly stroke patients. // *Tidsskr Nor Lægeforen nr*. 17, 2008; 128: 1946–50.
- Wirh R, Smoliner C, Jäger M, Warnecke T, Leischker AH, Dziewas R. Guideline clinical nutrition in patients with stroke. // *Experimental & translational stroke medicine*. 2013; 5 (1): 1.
- Hilker R, Poetter C, Findelsen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke implications for neurological intensive care medicine. // *Stroke*. 2003; 34 (4): 975–81.
- Crary MA, Humphrey JL, Carnaby-Mann G, Sambandam R, Miller L, Silliman S. Dysphagia, nutrition, and hydration in ischemic stroke patients at admission and discharge from acute care. // *Dysphagia*. 2013; 28 (1): 69–76.
- Prosser-Loose E. J., Smith S. E., Paterson P. G. Experimental model considerations for the study of protein-energy malnutrition coexisting with ischemic brain injury // *Curr. Neurovasc. Res.*–2011.– Vol. 8 (2). – P. 170–182.
- Geeganage C., Beavan J., Ellender S., Bath P. M. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 10. – CD000323.
- Шодиев И. А., Исмаилова З. З., Кумахова А. Х., Ванюшина И. А., Федоров С. В., Шварцев А. О., Свиридов С. В. Sipping as a mode of correction of protein-calorie deficiency in intensive care unit patients // *Анестезиология и реаниматология*, 4, 2008, стр. 31–33.
- Фломин Ю. В. Нутритивная поддержка у пациентов с инсультом: современный междисциплинарный подход и клиническая практика Инсультного центра клиники «Оберіп». *Український неврологічний журнал*. – 2017. – № 1. – С. 7–16.

Для цитирования: Ахмадеева Л. Р., Наприенко М. В., Лазовая О. С., Загидулина Г. С., Тимирова А. Ф., Гизатуллин Р. Х., Смекалкина Л. В. Постинсультная реабилитация: нутритивный статус и его коррекция. Медицинский алфавит. 2020 (11): 17–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-17-20>.

For citation: Akhmadeeva L. R., Naprienko M. V., Lazovaya O. S., Zagidullina G. S., Timirova A. F., Gizatullin R. Kh., Smekalkina L. V. Rehabilitation after stroke: nutritional status and its correction. Medical alphabet. 2020 (11): 17–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-17-20>.





НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА – НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧАСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА¹



УСКОРЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА²

Реклама

¹ Российские клинические рекомендации по проведению нутритивной поддержки у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

² Gariballa S.E. et al. A Randomized, Controlled, Single-Blind Trial of Nutritional Supplementation After Acute Stroke. JPEN, 1998, 22(5), 315-319.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



А. Д. Мешков

Головная боль при ревматических заболеваниях

А. Д. Мешков, к.м.н., врач-ревматолог¹

Г. В. Лукина, д.м.н., проф., зав. научно-исследовательским отделом ревматологии, рук. Московского городского ревматологического центра¹

П. И. Новиков, к.м.н., зав. ревматологическим отделением клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е. М. Тареева²

К. Е. Федоров, врач-ревматолог³



Г. В. Лукина

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

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

³Ревматологический центр католической клиники «Сент-Элизабет» ГмБХ, г. Херне (Германия)



П. И. Новиков

Headache in rheumatic diseases

A. D. Meshkov, G. V. Lukina, P. I. Novikov, K. E. Fedorov

A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Moscow, Russia, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; Rhine-Ruhr Rheumatology Centre of St. Elisabeth Catholic Hospitals, Herne, Germany



К. Е. Федоров

Резюме

Головная боль – частый, но не всегда адекватно диагностируемый симптом ревматических болезней. Головная боль может быть проявлением внутричерепной патологии (воспалительный процесс, тромбоз и др.) или же экстракраниального заболевания, например воспалительного или дегенеративного процесса анатомически близких структур (орган зрения, шея, придаточные пазухи носа и др.). Кроме того, у пациентов с ревматическими болезнями могут быть такие же причины первичной головной боли, как и в популяции в целом. В то время как первичная головная боль обычно является доброкачественной по течению, другие варианты головной боли могут быть признаками дебюта болезни или ее прогрессирования, а также развития осложнений. Важным является понимание как причин головной боли, связанной с ревматическими болезнями, так и механизмов ее развития, что позволит улучшить диагностику и лечение ревматических болезней в целом.

Ключевые слова: головная боль, артериит, васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, гигантоклеточный артериит, системная красная волчанка, системная склеродермия, первичный васкулит ЦНС, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции.

Summary

Headaches are a common, but under-recognized symptom of rheumatic diseases. They can result from intracranial (inflammation, thrombosis, etc.) or extracranial pathology, such as irritation, or degeneration of anatomically related structures such as the eyes, neck, and sinuses. In addition, patients with rheumatologic disorders have the same tendencies as the general population to develop primary headaches. While the latter are benign in nature, the former type of headaches may signal disease manifestation, progression, or complication. Information on headache syndromes related to rheumatologic disorders as well as understanding of underlying disease processes and mechanisms is important. This will help to improve diagnostics and treatment of rheumatic diseases.

Key words: headache, arteritis, vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, giant cell arteritis, lupus erythematosus, systemic scleroderma, primary vasculitis of central nervous system, reversible cerebral vasoconstriction syndrome.

Введение

Головная боль – распространенный и неспецифический симптом. В большинстве случаев головные боли бывают первичными, доброкачественными по своей природе, и лечатся симптоматически. Однако головные также могут быть вторичными и являть симптомы других болезней. Крайне важно понимать генез головной боли, так как это может облегчить диагностику основного заболевания и повлиять на выбор лечения, а также указать на прогрессирование ранее диагностированного заболевания или появление нового

осложнения. Многие ревматические заболевания могут проявляться головными болями, однако они могут иметь различный генез и характер. Васкулит может непосредственно являться причиной головных болей в связи с воспалением краниальных кровеносных сосудов, гиперкоагуляцией, что может приводить к инфарктам, тромбозам и возрастанию внутричерепного давления, раздражению оболочек мозга на фоне воспаления, формированию узелков или асептического менингиту, а также раздражению шейных позвонков. Кроме того, препараты, применяе-

мые для лечения многих ревматических болезней, могут индуцировать головные боли, а их иммуносупрессивные свойства могут делать пациентов более восприимчивыми к инфекциям, например менингиту. Общий подход к лечению головных болей при ревматических заболеваниях показан в табл. 1.

Васкулиты

Васкулиты характеризуются воспалением стенок кровеносных сосудов. Они могут быть вторичными, вызванными различными патологическими состояниями (инфекциями, болезнями

ми соединительной ткани, опухолями, приемом лекарственных препаратов), или первичными аутоиммунными заболеваниями. Первичные васкулиты могут быть органоспецифическими, включая васкулиты ЦНС, а также системными. Классификация системных васкулитов была предложена Американской коллегией ревматологов в 1990 году [1], однако позже, на конференции в Чапел-Хилле [2–4], они были разделены на типы в зависимости от размера пораженных сосудов.

Все васкулиты могут вызывать развитие головных болей в результате непосредственного поражения внутричерепных кровеносных сосудов и мозговых оболочек либо экстракраниальных сосудов, питающих соответствующие анатомические образования, или индуцируя вторичную артериальную гипертензию (например, реноваскулярную или ренопаренхиматозную). Кровеносные сосуды являются чувствительными к боли анатомическими образованиями, и их воспаление может приводить к появлению боли. Кроме того, инфильтрация артерий может быть выраженной и вызывать сужение их просвета, которое проявляется ишемией и, в свою очередь, привести к появлению боли и инфарктам.

Первичный васкулит ЦНС и синдром обратимой церебральной вазоконстрикции

Первичный васкулит ЦНС (ПВЦНС) является исключительно редким заболеванием, составляющим лишь 1% от всех случаев васкулитов [5]. Однако так как без применения иммуносупрессивной терапии заболевание характеризуется прогрессирующим и фатальным течением, его проявления следует быстро распознавать в клинических условиях.

ПВЦНС может проявляться головными болями различной степени выраженности приблизительно в 55% случаев. Кроме того, могут отмечаться очаговый неврологический дефицит, когнитивные нарушения, потеря сознания, кома и судороги. Болезнь характеризуется скрытым течением, обычно в течение нескольких недель или месяцев. При ангиографии головного мозга выявляется сегментальная церебральная вазоконстрикция, которая чередуется с участками эктазии («бусины на нитке»), но эти признаки не являются патогномо-

Ревматические болезни обычно имеют хроническое течение. Часто пациенты хорошо знают основные симптомы болезни и сами отмечают появление новых и изменение привычных жалоб, включая головные боли, что важно для оценки активности и прогрессирования болезни.

У пациентов с ревматическими заболеваниями часто отмечается нарушение иммунитета как вызванное самой болезнью, так и связанное с лечением или же с обеими этими причинами. Это делает их более восприимчивыми к инфекциям, в том числе поражающим ЦНС.

Глюкокортикоиды и уремия могут маскировать лихорадку и исказить первоначальное клиническое впечатление, которое в другой ситуации могло бы указывать на инфекцию и (или) обострение ревматической болезни с головной болью.

Многие препараты, применяемые в ревматологии, могут вызывать головные боли (побочное действие), которые исчезают после отмены (и иногда в течение дальнейшего приема) препарата.

Патологические процессы, провоцирующие возникновение головных болей, не всегда локализируются в ЦНС, полости черепа или анатомически связанных с ними структурах. Причинами головных болей являются, например, реноваскулярная или ренопаренхиматозная гипертензия при васкулитах и васкулопатиях, почечном кризе при склеродермии или люпус-нефрите.

ничными для ПВЦНС. В большинстве случаев выявляется умеренное повышение СОЭ и (или) уровня С-реактивного белка, но эти показатели могут и не превышать норму. При подозрении на ПВЦНС в плане обследования обязательно должна быть люмбальная пункция, при этом в анализе cerebrospinalной жидкости отмечаются незначительный плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов и повышение уровня белка [6]. «Золотым стандартом» в диагностике является биопсия лептоменингеом и патологических образований головного мозга, при которых главным образом выявляется гранулематозный васкулит. Другие возможные гистологические находки включают периваскулярные скопления лимфоцитов или фибриноидный некроз. Чувствительность биопсии головного мозга может быть ниже 50% в связи с характерной очаговостью или сегментарной природой воспалительного процесса при васкулите [7], улучшение результатов возможно с помощью проведения лептоменингеальных биопсий под контролем визуализирующих методов.

Множество заболеваний могут характеризоваться ангиографической картиной, напоминающей ПВЦНС: лимфома, саркоидоз, микоплазменная, герпетическая инфекция, ВИЧ и многие другие [5]. Так как некоторые из них могут быть столь же опасными, как и ПВЦНС, но методы лечения могут различаться, то следует сделать все, чтобы уточнить диагноз у пациента с ангиографическими признаками васкулита ЦНС. Важно осознавать, что большая часть из этих «имитаторов» встречается гораздо чаще, чем ПВЦНС. Одним важным симптомом, который может сопровождать ангиографические

показатели, неотличимые от ПВЦНС, является синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (СОЦВ). СОЦВ характеризуется внезапным приступом тяжелых головных болей, который сопровождается сегментарной вазоконстрикцией церебральных артерий, обычно вовлекающей Вилизиев круг и (или) его непосредственные ответвления. СОЦВ чаще отмечается у молодых женщин. Следует отметить, что хотя головные боли могут быть симптомом ПВЦНС, они обычно являются не единственным, хотя и наиболее ярким симптомом в клинической картине. Болезнь может протекать незаметно, при этом отмечаются прогрессирующие когнитивные нарушения, изменения личности и другие неврологические изменения. Кроме того, ПВЦНС чаще встречается у мужчин. СОЦВ, как правило, не сопровождается изменениями лабораторных показателей. Анализ спинномозговой жидкости при СОЦВ находится в пределах нормы, но может быть ксантохромным при наличии субарахноидального кровоизлияния. Нормальные показатели спинномозговых пункций, особенно повторных, являются важным фактором исключения ПВЦНС. Кроме тяжелой головной боли, типичной для СОЦВ является ангиографическая картина, которая может быть неотличимой от ПВЦНС, но полностью исчезать в течение 3 месяцев [8]. Несмотря на обратимость, СОЦВ может характеризоваться значительной морбидностью и смертностью главным образом за счет инфарктов головного мозга или субарахноидальных кровоизлияний вследствие острой вазоконстрикции. СОЦВ является не истинным васкулитом, а обратимой вазоспасти-

Таблица 2
Диагностический подход в типичных ситуациях

Пациент с СКВ и головными болями

Изменение характера головных болей, ментального, неврологического статуса, мигрени или озноб должны служить основанием для проведения нейровизуализации и люмбальной пункции с целью выявления инфекции или поражения головного мозга, вызванного СКВ. ЭЭГ может оказаться полезной при выявлении энцефалита и неконвульсивной судорожной активности. При верификации активного поражения ЦНС в рамках СКВ необходимо усиление иммуносупрессивной терапии. При каких-либо сомнениях следует проводить антибактериальную, противовирусную и иммуносупрессивную терапию одновременно.

Пациент с ангиографической картиной васкулита ЦНС

Не следует сразу устанавливать диагноз ПВДНС исключительно на патогномоничных ангиографических критериях. Вначале необходимо проведение подробной дифференциальной диагностики заболеваний, имитирующих ПВДНС. Люмбальная пункция обязательна, при патологических ее показателях следует интенсифицировать диагностику в отношении злокачественного поражения, инфекции или ранее не выявленного воспалительного заболевания. Следует еще раз внимательно собрать анамнез. Если пациент может четко указать время появления головной боли, если головные боли сильные, начинаются внезапно и сочетаются с нормальным анализом спинномозговой жидкости, синдром СОЦВ является весьма вероятным объяснением ангиографической картины. СОЦВ легко подвергается лечению, диагноз подтверждается повторной ангиографией, демонстрирующей нормализацию интракраниальных кровеносных сосудов через 2–3 месяца. Биопсия головного мозга у этих пациентов не нужна и имеет потенциально высокий риск интракраниального кровоизлияния в связи с легкой травматизирующей сосуды. При анамнестических данных, не соответствующих СОЦВ, показана биопсия головного мозга для исключения заболеваний, имитирующих ПВДНС, ее проведение настоятельно рекомендуется при намерении начать агрессивную иммуносупрессивную терапию.

Рецидивные головные боли у пациента, проходящего лечение по поводу ГКА

Наиболее частыми причинами рецидива головных болей у пациентов с ГКА являются преждевременное уменьшение дозы глюкокортикоидов или их отмена, а также некомплаентность пациентов. При отсутствии признаков поражения органа зрения преднизолон следует назначать в дозе, на 5–10 мг превышающей последнюю эффективную дозу. В случае если изначально биопсия не проводилась либо предшествующая биопсия была отрицательной, но пациент получал лечение по поводу ГКА на основании исходных клинических данных, возможно проведение повторной биопсии височной артерии или визуализирующих методов диагностики васкулита (ПЭТ, МРТ). Наличие симптомов поражения органа зрения указывает на экстренность патологии, при этом необходимо срочное увеличение дозы ГКС или проведение пульс-терапии. Обострение ГКА определяется в основном при рецидиве дебютных симптомов и повышении уровня неспецифических воспалительных маркеров.

Аномальный характер болей у пациентов с ГКА

Не у всех пациентов с ГКА отмечаются головные боли, у некоторых имеется их нетипичная локализация. Возможны боли в ушах, в нижней и верхней челюстях при жевании или вне процесса жевания, в языке или по передне-латеральной поверхности шеи. Важно иметь это в виду при повторном рассмотрении случаев ранее диагностированного ГКА при подозрении на рецидив. Очень редко у пациента с ГКА может отмечаться потеря зрения при отсутствии других симптомов.

Расслоение стенки позвоночной артерии без травмы в анамнезе

Следует заподозрить невоспалительное поражение сосудов, включая синдром Элерса-Данло червотого типа, который может характеризоваться отсутствием экстравазкулярных проявлений или их небольшой выраженностью. Генетический анализ, исследования фибробластов кожи и мочи помогут подтвердить диагноз, выявить пораженных членов семьи и провести стратификацию рисков, включая женщин детородного возраста. Во время беременности смертность, связанная со спонтанным разрывом органов, составляет 12%. Большинство пациентов умирают к 50 годам от последствий разрывов органов и (или) крупных артерий.

Беспричинные головные боли и атипичные симптомы у ревматологических пациентов с нормальными данными КТ- и КТ-ангиографии

Тромбоз венозных синусов твердой мозговой оболочки является относительно редко диагностируемым осложнением или проявлением многих воспалительных заболеваний, которое может отмечаться при отсутствии коагулопатии. Это патологическое состояние часто не выявляется при отсутствии венозной фазы при КТ-ангиографии. «Золотым стандартом» в диагностике данной патологии является МРТ с билатеральным исследованием базальных синусов.

Персистирующие или рецидивирующие головные боли после травмы головы у пациентов с болезнью Бехчета без выявления патологии при нейровизуализации

Иногда у пациентов с болезнью Бехчета после травмы головы, не вызвавшей структурных повреждений, отмечается увеит. Он может вызывать головные боли, и у пациентов с патергией риск выше.

ческой васкулопатией. Лечение этой патологии проводится с помощью блокаторов кальциевых каналов, а прогноз значительно отличается от такового при ПВДНС. Наоборот, при ПВДНС требуется применение цитотоксических препаратов, главным образом циклофосфамида, в сочетании с глюкокортикоидами, при отсутствии лечения заболевание имеет фатальный исход. Следовательно, требуется четко различать два данных патологических состояния.

Низкая распространенность ПВДНС, а также трудность выполнения биопсии головного мозга в сочетании с исторически широко распространенным, но неправильным предположением о том, что существуют патогномоничные ангиографические признаки ПВДНС, приводили к большой путанице в отношении дифференциальной диагностики ПВДНС и СОЦВ – двух совершенно разных заболеваний. Эта путаница усиливалась в связи с нали-

чием сложной терминологии, существовавшей ранее и включавшей «злокачественную» и «доброкачественную» формы ПВДНС. Последняя проявлялась главным образом внезапным приступом головной боли при нормальных показателях спинномозговой жидкости [9]. Тем не менее упор на ангиографические данные в диагностике ПВДНС без гистологического подтверждения мог приводить к гипердиагностике этого заболевания. В настоящее время выяснено, что ранее применявшийся диагноз «доброкачественный первичный васкулит ЦНС (ДПВДНС)», вероятнее всего, представляет собой СОЦВ [9, 10]. Таким образом, термин ДПВДНС не следует больше применять в клинической практике.

Диагностический подход к пациентам с ангиографическими данными, указывающими на ПВДНС, приведен также в табл. 2.

Васкулиты крупных сосудов

Гигантоклеточный артериит (ГКА) или височный артериит (устаревшее название) является наиболее частой формой первичного васкулита со средней распространенностью 20 случаев на 100 тысяч человек в возрасте старше 50 лет и одной из основных причин лихорадки неясного генеза у пожилых [3] (после инфекций). ГКА встречается в 2,6 раза чаще у женщин, чем у мужчин, и его распространенность увеличивается с возрастом [11]. Это заболевание близко связано с ревматической полимиалгией (РПМ), которая характеризуется диффузной миалгией в сочетании со слабостью и потерей массы тела с поражением аналогичной группы пациентов. Приблизительно у 40% пациентов с ГКА отмечается РПМ, и примерно у 10% пациентов с изначально изолированной РПМ в итоге развивается ГКА.

ГКА следует заподозрить при вновь возникшей головной боли в височной области с пальпаторной болезненностью черепа или без нее. Частью клинической картины могут быть онемение челюсти или языка, а также симптомы поражения органа зрения (чаще всего преходящая слепота [*amaurosis fugax*], а также диплопия или боль в глазах) [12]. Транзиторные зрительные нарушения обычно считаются предшественниками потери зрения, и при потере зрения с одной сто-

роны интервал до поражения противоположного глаза при отсутствии лечения составляет 1–2 недели [13]. «Золотым стандартом» в диагностике ГКА является биопсия височной артерии, при которой обычно обнаруживается утолщение интимы, вызванное лимфоцитарной инфильтрацией, в то время как классические признаки (макрофаги и многоядерные гигантские клетки) выявляются не всегда. Чувствительность биопсии височной артерии составляет 87% [14], наилучшим предиктором позитивной биопсии является предшествующее появление клинических симптомов, включающих головную боль, боль в челюстях при жевании и болезненность при пальпации височной артерии и ее уплотнение [15]. Биопсия с двух сторон увеличивает чувствительность метода, но обычно в этом нет необходимости, за исключением случаев, когда первоначальная биопсия не дала результата. Планируемая биопсия не должна являться основанием для задержки назначения глюкокортикоидов, так как сохраняет информативность в течение более 2 недель после начала лечения [16, 17]. Хотя биопсия височной артерии является процедурой с очень малой степенью риска, изучается эффективность и других диагностических методов. В настоящее время среди специалистов отношение к биопсии височной артерии неоднозначное, обсуждается использование визуализирующих методов диагностики [18]. При цветовом доплеровском исследовании у пациентов с ГКА выявляется феномен гало в виде гипозохенной тени вокруг пораженного сосуда [19]. Однако польза этого метода в клинической практике все еще ставится под сомнение и требует высокой квалификации специалиста по ультразвуковой диагностике. Чувствительность и специфичность варьируют от 55 до 69% и от 82 до 94% соответственно, с возрастанием точности в случае, если результаты УЗИ интерпретируются в контексте клинической картины [20–22]. Также возможно использование ультразвуковой диагностики для оценки кровотока в орбите с прогнозированием риска амавроза [23]. МРТ с контрастным усилением и высоким разрешением позволяет проводить неинвазивную оценку воспаления и утолщения стенки артерии [24, 25]. Аналогично этому по-

лезным методом визуализации может быть также позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), которая использует эффект увеличения захвата фтордезоксиглюкозы воспаленными стенками крупных сосудов [26–30].

Лечение ГКА следует начинать безотлагательно для профилактики слепоты пациента, так как его инициация в течение первых 24 часов после выявления симптомов поражения органа зрения характеризуется наилучшим прогнозом [31]. Назначение глюкокортикоидов является терапией первого ряда, с целью максимальной эффективности при поражении органа зрения их следует назначать в высоких дозах. В целом у пациентов с тяжелыми ишемическими осложнениями достаточно дозы преднизолона 40–60 мг в день [32, 33]. Однако после возникновения нарушений зрения в течение 1–3 дней возможно проведение пульс-терапии метилпреднизолоном [34]. Однако данные, полученные при исследовании небольших серий пациентов, ставят под сомнение значимость различий в исходах со стороны зрения при внутривенной пульс-терапии и пероральной терапии глюкокортикоидами в высоких дозах (в пересчете на 1 мг/кг преднизолона в сутки) [11, 31]. Через 2–4 недели дозу преднизолона постепенно начинают снижать, обычно в течение следующих 6–12 месяцев. Многим пациентам требуется продление терапии более чем на год [35]. У пациентов с резистентным или рецидивирующим течением ГКА, а также со стероидосберегающей целью возможно использование цитостатических препаратов. Наибольшая доказательная база получена для метотрексата [36], среди ГИБП для лечения ГКА зарегистрирован тоцилизумаб [36, 37]. Для уменьшения вероятности ишемических осложнений у пациентов с поражением органа зрения возможно использование низких доз аспирина [38]. Во время лечения пациентов с ГКА следует контролировать уровень воспалительных маркеров – они наряду с клинической картиной являются важным фактором для определения скорости снижения ГКС и сроков завершения лечения. Информация представлена в табл. 2.

Артериит Такаюсу (АТ) является другим васкулитом, поражающим крупные сосуды, преимущественно аорту

и ее ветви. Заболеваемость составляет приблизительно 2,6 случая на 1 млн человек в год [39]. Заболевание чаще выявляется у молодых женщин азиатского происхождения, но встречается во всех странах мира [40]. По данным исследования, опубликованного в США, в 25% случаев симптомы развиваются в возрасте более 40 лет. Следовательно, это заболевание следует заподозрить даже у женщин среднего возраста при наличии соответствующих клинических симптомов. В этой группе заболевание проявлялось перемежающейся хромотой в 52% случаев, утомляемостью – в 54%, в 49% – головокружением и в 45% – головными болями [41]. Головная боль и головокружение при АТ, вероятнее всего, возникали в результате поражения позвоночной артерии или синдрома обкрадывания при стенотическом поражении подключичной или задней соединительной артерий. Кроме того, у пациентов с АТ артериальная гипертензия, которая также может быть причиной головных болей, возникает в более раннем возрасте, чем в общей популяции, что связано с поражением почечной артерии с последующей гиперпродукцией ренина [42]. Основой лекарственной терапии АТ также являются глюкокортикоиды, при необходимости – иммунодепрессанты, чаще всего метотрексат. В настоящее время все большее значение приобретает использование ингибиторов ФНО и анти-IL-6-препаратов при лечении данного заболевания [43]. Приблизительно в 55% случаев требуется оперативное вмешательство, включая шунтирование, ангиопластику со стентированием или без, реконструкцию или протезирование аортального клапана. После назначения терапии 5-летняя выживаемость у взрослых пациентов составляет 97%, 15-летняя – 86%, наиболее распространенным осложнением является ишемическое поражение головного мозга (11%) [41].

Васкулиты с поражением артерий среднего и малого калибра

Узелковый полиартериит (УП) характеризуется воспалением артерий среднего калибра, которое приводит к образованию микроаневризм и часто развивается на фоне гепатита В. Обыч-

но поражаются почки, что приводит к реноваскулярной гипертензии, кожа с формированием подкожных узелков и периферическая нервная система (ПНС) в виде мононейропатии, множественного мононеврита или полинейропатии. Воспалительный процесс при УП поддерживается иммунокомплексными депозитами, расположенными главным образом в области бифуркаций и точек ветвления кровеносных сосудов. Это приводит к тромбозам и последующей ишемии или инфарктам областей, питаемых этими сосудами [42], а также образованию характерных аневризм, обычно поражающих брыжеечные артерии с возможными разрывами и кровотечениями; все это потенциально может вести к головным болям. Поражение ЦНС при УП отмечается приблизительно в 20–30% случаев [44], обычно в более позднем периоде, через 2–3 года активного системного течения заболевания [42].

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее называвшийся гранулематозом Вегенера, *эозинофильный гранулематоз с полиангиитом* (ЭГПА), ранее синдром Черга-Страусса) и *микроскопический полиангиит* (МПА) являются васкулитами с поражением артерий мелкого калибра, которые объединены на основании схожих морфологических изменений и наличия антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). В популяционном исследовании, проведенном в г. Норфолке (Великобритания), заболеваемость ГПА составляла 8,5, МПА – 3,6 и ЭГПА – 2,4 случая на 1 млн человек [45]. ГПА характеризуется гранулематозным воспалением в стенках артерий верхних и нижних дыхательных путей, легких и почек. Головные боли при этом заболевании могут быть связаны с разными причинами – болями в околоносовых пазухах, возникающих при синуситах, поражением органа зрения, включая склерит, эписклерит и увеит, поражением орбиты, а также с непосредственным вовлечением ЦНС, которое отмечается приблизительно у 8% пациентов с ГПА, обычно в форме краниальных нейропатий, опухолевидных поражений или пахименингита [46].

В 60–70% случаев при ЭГПА наиболее ранним клиническим проявлением является аллергический ри-

нит, который может появляться за годы до развития основных симптомов системного васкулита. Характерным проявлением этого заболевания является бронхиальная астма в сочетании с высокой эозинофилией в периферической крови. Далее может развиваться АНЦА-положительный системный васкулит с поражением органа зрения, почек, сердца и ПНС [46]. Поражение ЦНС при ЭГПА встречается редко. Отмечаются инфаркт головного мозга, ишемическая нейропатия зрительно-го нерва, тригеминальная нейропатия, субарахноидальные кровоизлияния и поражение оболочек головного мозга [42]. Все указанные выше редкие клинические проявления заболевания могут сопровождаться головными болями, но наиболее часто головные боли при ЭГПА являются следствием аллергического ринита, полипов полости носа и бронхиальной астмы.

МПА представляет собой негранулематозный лейкоцитокластический васкулит, который обычно поражает легкие и почки. Аналогично ЭГПА, для МПА более характерно поражение ПНС, чем ЦНС [46]. При этом заболевании перед развернутыми клиническими проявлениями также может отмечаться период неспецифических симптомов, включая головные боли и артралгию [47].

Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов обычно включает 3–6-месячный индукционный период с использованием глюкокортикоидов и циклофосфида или ритуксимаба [48], за которым следует поддерживающая терапия азатиоприном или метотрексатом в течение не менее года. При ЭГПА с мягким течением, особенно без поражения ПНС и сердца, возможна успешная терапия только глюкокортикоидами или ГКС в сочетании с азатиоприном, метотрексатом или препаратами микофеноловой кислоты.

Болезнь Бехчета (ББ) – это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание неизвестной природы, которое в настоящее время относят к васкулитам. Кроме классического тройного симптомокомплекса (оральные и генитальные изъязвления, увеит), при ББ отмечается поражение ЦНС, артерий и вен всех размеров, суставов, желудочно-кишечного тракта и других

органов. Единственным органом, поражение которого не описано при ББ, является почка, хотя это утверждение оспаривается некоторыми авторами.

ББ наиболее часто отмечается в странах, расположенных по ходу Великого шелкового пути и в значительной степени коррелирует с антигеном HLA-B51. Распространенность ББ зависит от региона: менее 1 случая на 100 тыс. человек в Северной, Центральной Европе и США, до 100–420 случаев на 100 тыс. человек в Турции [49, 50]. Симптомы ББ обычно появляются на 3–4-м десятилетии жизни. Заболеваемость приблизительно одинакова у обоих полов, но у мужчин, особенно ближневосточного происхождения, частота ишемических осложнений выше и заболевание протекает тяжелее, чем у женщин [51].

К двум основным формам поражения ЦНС при ББ относятся непосредственное поражение паренхимы мозга и тромбоз церебральных венозных синусов (ТЦВС). Другим проявлением, важность которого, возможно, переоценена, является асептический менингит. Одновременное присутствие различных форм заболевания у одного пациента отмечается редко. Наиболее распространенным неврологическим симптомом при ББ является головная боль, ее частота составляет 66,2%. Головная боль чаще бывает первичной (58%), но существенно реже может быть связана с воспалением сосудов головного мозга и мозговых оболочек (7,9%), а также увеитом (6%). Изъязвления полости рта могут инициировать, усиливать либо даже вызывать головные боли [52].

Лечение поражения нервной системы при ББ зависит от этиологии, остроты и тяжести симптомов и назначается в соответствии с рекомендациями экспертов, так как данные контролируемых исследований по этому вопросу отсутствуют. При острых эпизодах с поражением ЦНС препаратами выбора обычно являются глюкокортикоиды внутривенно в высоких дозах, часто в комбинации с циклофосфамидом. Для длительной иммуносупрессии можно применять азатиоприн, циклофосфамид перорально или внутривенно, метотрексат, ингибиторы ФНО и другие генно-инженерные препараты. При ТЦВС, связанном с ББ, назнача-

ют глюкокортикоиды, которые обычно высокоэффективны; антикоагулянты, как и при других тромботических проявлениях ББ, не применяются [53]. Применение антикоагулянтов характеризуется значительным риском, так как у пациентов с ТЦВС при ББ имеется большая вероятность сопутствующих аневризм легочных и (или) периферических артерий, что предрасполагает к серьезным кровотечениям. Кроме того, при ББ данные о пользе применения антикоагулянтов отсутствуют. Терапию глюкокортикоидами следует продолжать до улучшения симптомов, стабилизации процесса, по данным контрольных нейроофтальмологических обследований, и нормализации давления спинномозговой жидкости. Так как ТЦВС обычно не рецидивирует, длительное лечение не рекомендуется [51]. Циклоспорин, который часто применяется при ББ с поражением глаз, частично противопоказан при любых формах ББ с поражением нервной системы в связи с сообщениями о возможном возрастании нейротоксичности в этих условиях [54–56]. Тем не менее с учетом возможной систематической ошибки отбора в соответствующих исследованиях (ББ с поражением глаз чаще отмечается у пациентов с поражением ЦНС) недоступность или наличие абсолютных противопоказаний к применению альтернативных циклоспориноу эффективных препаратов при тяжелых угрожающих нарушении зрения увеитах могут сделать его применение приемлемым даже при поражении ЦНС.

Инфекционные заболевания, имитирующие васкулиты

Большое количество инфекций, включая бактериальные, микобактериальные, вирусные, риккетсиозные могут сопровождаться васкулитоподобным поражением ЦНС. В особенности это относится к менингovasкулярным проявлениям нейросифилиса. Инфекционный артериит может сопровождаться тромбозом, ишемией и инфарктом [57, 58]. У пациентов с сифилисом с поражением сосудов головного мозга также могут отмечаться продромальные симптомы – головные боли, головокружения, изменения личности, на недели опережающие появление ишемических осложнений.

Как при первичной инфекции, так и при реактивации инфекции, вызванной вирусом варицелла-зоостер (ВЗВ), может отмечаться поражение церебральных артерий, приводящее к васкулопатии. Была продемонстрирована возможность проявления данной инфекции ишемическим инфарктом головного и спинного мозга, аневризмами, субарахноидальным и церебральным кровоизлияниями, а также расщеплением стенки сонных артерий [59–62].

Аналогичным образом могут проявляться многие другие инфекции: туберкулез ЦНС, болезнь Лайма, гепатиты В и С, ВИЧ и цистицеркоз. Диагностика этих инфекций, имитирующих васкулиты, является крайне важной до назначения иммуносупрессивного лечения.

Поражение сосудов, не связанное с васкулитом

Другим этиологическим фактором при вторичных головных болях является окклюзия артерий, питающих головной мозг, и связанных с ними анатомических структур, что приводит к ишемии и инфарктам, а также тромбозам мозговых вен, что, в свою очередь, препятствует нормальному оттоку крови от головного мозга и, таким образом, повышает интракраниальное давление. Кроме того, боли в области головы и шеи, связанные с расщеплением стенок артерий (сонных и позвоночных), отмечаются при давно диагностированных заболеваниях. Подобные расщепления артерий могут быть связаны с такими заболеваниями, имитирующими васкулит, как фибромышечная дисплазия, синдром Марфана и синдром Элерса-Данло. Патоморфологические изменения во всех трех случаях имеют неатеросклеротическую, невоспалительную природу. Фибромышечная дисплазия является заболеванием, обычно поражающим почечные, сонные и позвоночные артерии у молодых женщин [63]. Синдромы Марфана и Элерса-Данло связаны с генетическими дефектами синтеза коллагена и эластина – веществ, участвующих в создании структуры сосудистой стенки. При подобных мутациях стенка артерий ослабляется, становится восприимчивой к образованию аневризм, расщеплений и разрывов. Особенную клиническую важность имеет синдром Элерса-Данло четвертого сосудистого типа с преимущественным поражением кровеносных

сосудов, который иногда характеризуется относительной скудностью периферических симптомов. Грозным осложнением этого заболевания являются спонтанные разрывы внутренних органов, поэтому при наличии соответствующих подозрений следует провести генетический анализ, исследование культуры фибробластов или анализ мочи для того, чтобы рекомендовать воздерживаться от травматичных видов спорта или беременности в связи с 10%-ным риском смертельных исходов от разрывов органов при данной патологии.

Склеродермия

Это редкое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется воспалительным и фибротическим процессами. Термин «склеродермия» объединяет разные заболевания – от локализованной склеродермии (ЛС) до системной склеродермии (СС), различающиеся спектром пораженных органов. До недавнего времени поражение нервной системы при склеродермии считалось вторичным по отношению к другим проявлениям, включающим почечный криз, поражение легких и сердца. Однако появляются подтверждения первичного поражения ЦНС при склеродермии. В обзоре Amaral *et al.* показано, что распространенным симптомом ЛС и СС могут являться головные боли и судороги [64].

Головные боли при склеродермии также могут быть связаны с почечным кризом, острой гипертензией, которая обычно отмечается в ранней стадии заболевания. В этой ситуации следует применять ингибиторы АПФ независимо от функции почек в острой ситуации.

Поражение вещества головного мозга и менингеальных оболочек

Внутричерепные патологические процессы, приводящие к головным болям, должны сопровождаться поражением чувствительных к боли анатомических структур, то есть кровеносных сосудов, менингеальных оболочек или черепно-мозговых нервов. Поражение менингеальных оболочек может быть прямым (воспаление или инфильтрация самих менингеальных оболочек) либо опосредованным, связанным с воспалением прилежащих кровеносных со-

судов, паренхимы мозга и костных образований, давлением, опосредованным отеком вещества головного мозга или нарушением оттока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Например, при гранулемах в связи с нарушением оттока ЦСЖ может возрастать внутричерепное давление; сдавление мозгового вещества опухолью или его воспаление приводят к увеличению давления на менингеальные оболочки либо компрессии кровеносных сосудов или чувствительных черепно-мозговых нервов и вызывать боль. Гранулемы могут также непосредственно инфильтрировать менингеальные структуры со схожими результатами. При ревматологических заболеваниях отмечается раздражение менингеальных оболочек при асептическом лептоменингите, опухолевидных образованиях, пахименингите, нарушении оттока ЦСЖ или ее утечке (из-за низкого давления ЦСЖ).

При гипертрофическом пахименингите (ГП) твердая мозговая оболочка, окружающая головной или спинной мозг, утолщается из-за воспалительного процесса, что приводит к симптомам сдавления, включая компрессию нервов и сосудов. Эта патология обычно отмечается у мужчин с головными болями, нарушением зрения или параличами разных черепно-мозговых нервов (в зависимости от места поражения) [65]. Обычно это связано с воспалительной патологией, инфекциями (нейросифилис, туберкулез ЦНС) и злокачественным поражением. Из неинфекционных воспалительных заболеваний это патологическое состояние наиболее характерно для ГПА, но ГП, кроме того, может отмечаться и при других АНЦА-ассоциированных васкулитах, ревматоидном артрите (РА) и саркоидозе. ГП также часто бывает идиопатическим. ГП также может быть связан с IgG4-ассоциированными заболеваниями [66]. В 66% случаев, ранее считавшихся идиопатическими, отмечались гистопатологические изменения, характерные для IgG4-ассоциированных заболеваний [67].

Саркоидоз

Патоморфологическая картина саркоидоза, мультисистемного заболевания неизвестной этиологии, характеризуется формированием в пораженных органах, чаще в легких, неказеозных

гранулем. Часто встречаются экстрапульмональные проявления саркоидоза. По данным крупного исследования с участием 736 пациентов с саркоидозом, у 50% отмечались внелегочные поражения и у 95% – поражение легких [68]. Частота поражения нервной системы при саркоидозе составляет 5–15%. При этом возможно поражение практически всех отделов ЦНС; наиболее частым проявлением является краниальная нейропатия с параличом седьмого черепного нерва (паралич Белла), который часто предшествует другим проявлениям. Другим проявлением со стороны ЦНС является острый или хронический асептический менингит. В то время как острый асептический менингит обычно хорошо отвечает на терапию глюкокортикоидами, хронический менингит склонен к рецидивам и требует длительной терапии. Кроме того, нейросаркоидоз может проявляться гранулематозным поражением разных участков вещества головного мозга. Эти гранулематозные изменения могут вызывать симптомы, соответствующие симптомам объемных образований головного мозга, которые могут угрожать жизни пациента. К другим важным симптомам со стороны ЦНС, связанным с гранулематозной инфильтрацией вещества головного мозга, относятся несахарный диабет, гипопитуитаризм и гидроцефалия. Увеит является другим возможным инициатором головной боли при внелегочном саркоидозе. Он может быть передним (болевым) и задним (безболевым, но угрожающим зрению) [69].

«Золотым стандартом» в диагностике саркоидоза является биопсия. Однако поскольку биопсия головного или спинного мозга может быть рискованной, для диагностики часто проводят забор ткани из других пораженных органов. В отличие от некоторых других проявлений саркоидоза, при нейросаркоидозе требуется иммуносупрессивная терапия. Препаратами первого ряда считаются глюкокортикоиды, введение которых при агрессивных проявлениях болезни обычно начинается в виде внутривенной пульс-терапии, особенно при поражении жизненно важных зон головного мозга, например гипофиза. Хотя ответ на терапию глюкокортикоидами обычно бывает хорошим, во мно-

гих случаях для длительной терапии применяются такие препараты, как азатиоприн, метотрексат, гидроксихлорохин, циклоспорин и микофенолата мофетил, что позволяет минимизировать побочные эффекты глюкокортикоидов за счет снижения их дозы и уменьшить вероятность рецидива [70–72]. При отсутствии необходимого эффекта от терапии первого ряда, при более агрессивных проявлениях, например прогрессирующей очаговой поражении головного мозга, двусторонней оптической нейропатии и множественных нейропатиях черепных нервов [73, 74] либо рецидиве, во время снижения дозы глюкокортикоидов возможно использование ингибиторов ФНО и других ГИБП [75–78].

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) является «классическим» аутоиммунным заболеванием, которое чаще всего развивается у молодых женщин. Его не до конца ясный патогенез включает потерю толерантности к аутоантигенам, что приводит к отложению иммунных комплексов в разных органах. Среди ревматологических заболеваний нейropsychиатрические симптомы чаще всего встречаются при СКВ. Они отмечаются у 14–80% взрослых пациентов с СКВ и у 22–95% детей, а также могут отмечаться в отсутствие активной формы заболевания и при отсутствии иммунологической активности [79]. Американская коллегия ревматологов выделила 19 специфических неврологических симптомов, включая асептический менингит, головную боль, поражение сосудов головного мозга, когнитивную дисфункцию и психоз [80]. Головные боли в соответствии с этим определением связаны преимущественно с самой СКВ. К двум описанным видам головной боли относятся тензионный и мигренеподобный типы. Их распространенность составляет 39–61% [79]. Однако очевидной связи между поражением, видимым на МРТ, и жалобами на головные боли в когорте пациентов с СКВ обнаружено не было [81].

Как и при других системных заболеваниях, головные боли могут быть первичными и вторичными, связанными с другими патологическими процессами

ми. При СКВ отмечается множество нарушений, которые могут быть причиной головных болей, включая васкулит ЦНС, антифосфолипидный синдром и синдром задней обратимой энцефалопатии [82–85], а также идиопатической интракраниальной гипертензии (*pseudotumor cerebri*) [86]. Антифосфолипидный синдром сочетается с СКВ в 25–40% случаев, проявляясь клинически повторными эпизодами артериальных или венозных тромбозов, которые, в свою очередь, могут вызывать осложнения, связанные с инфарктом или ЦСВТ, приводящие к головной боли [80, 87, 88]. Большая часть пациентов с СКВ получает иммунодепрессанты. Этот факт, а также нарушения иммунной системы в рамках основного заболевания приводят к высокому риску возникновения инфекций ЦНС.

Выбор лечения при СКВ с нейропсихиологическими симптомами зависит от индивидуальной клинической картины, тяжести заболевания и потенциального патогенетического механизма. Медикаментозная терапия может варьировать от симптоматической, антикоагулянтной при тромбозах до назначения иммунодепрессантов и глюкокортикоидов, которые являются основой лечения острых проявлений заболевания.

Дифференциальная диагностика головных болей при СКВ варьирует в широком диапазоне от доброкачественных до угрожающих жизни состояний, например волчаночного церебрита, массивных инсультов, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) и т.д. Ключевыми моментами являются индивидуальный подход к пациенту и подробная поэтапная диагностика. Во-первых, необходимо исключить причины головной боли неволчаночной этиологии. К ним относятся инфекции, артериальная гипертензия, уремия, нежелательные лекарственные явления, включая НПВП-индуцированный менингит и все формы головных болей, которые отмечаются у практически здоровых людей [89]. Если наиболее вероятной причиной оказывается СКВ, то следует провести дифференциальную диагностику между первично тромботическими (АФС и ТТП) и первично воспалительными синдромами (СКВ-церебрит, СКВ-васкулит и т.д.), так как терапия первой линии при них

может различаться (антикоагулянты и [или] плазмаферез, иммунодепрессанты) и потенциально может спасти пациента от значительной морбидности или смерти. Диагностический алгоритм при СКВ с головными болями также представлен в табл. 2.

Структурное поражение шейного отдела позвоночника

Некоторые ревматологические заболевания приводят к дегенеративным или воспалительным изменениям шейного отдела позвоночника, что может вызывать механическую компрессию окружающих структур, болезненные мышечные спазмы, компрессию нервов и разрывы твердой мозговой оболочки с подтеканием ЦСЖ и синдромом головных болей с низким давлением ЦСЖ. Более того, многие из этих заболеваний (например, РА, псориатический артрит) могут сопровождаться утомляемостью, недомоганием, а также генерализованным и локализованным болевыми синдромом, часто сопровождающимися неспецифическими головными болями

Ревматоидный артрит

При РА может отмечаться поражение унковертебральных суставов в шейном отделе позвоночника [90]. Деструкция суставов может приводить к неправильному положению позвонков, подвывихам, вызывающим боли и неврологический дефицит. Наиболее ранним и распространенным симптомом подвывиха позвонков является иррадиация болей в направлении к затылку [91]. К факторам риска подвывиха позвонков в шейном отделе относятся пожилой возраст пациента во время начала заболевания, высокая активность заболевания в течение первых 5 лет, раннее образование эрозий периферических суставов [92], положительный ревматоидный фактор и высокий уровень С-реактивного белка [93]. Кроме того, распространенность и тяжесть поражения шейного отдела позвоночника при РА соответствуют прогрессированию эрозивного поражения периферических суставов; это состояние следует заподозрить при значительном эрозивном поражении суставов [94]. Вероятно, частота подвывихов в шейном отделе позвоночника при РА снижается

из-за более частого и широкого применения базисных противоревматических препаратов (БПВП). Имеются данные, которые позволяют предположить, что применение комбинации БПВП более эффективно препятствует развитию этого осложнения, чем монотерапия [95]. Лечение подвывиха симптоматическое, хирургическое лечение может потребоваться пациентам с признаками компрессии спинного мозга. Кроме того, препараты, которые применяются при хронической нейропатии или блокаде нервов, иногда могут приводить к ослаблению болей, связанных с раздражением нервного корешка С2.

Клинически значимый подвывих атланта-окипитального соединения также является характерным симптомом анкилозирующего спондилита (АС) и может отмечаться у 20% пациентов с АС [96].

Болезнь отложения кристаллов дигидрата пирофосфата кальция (ДПК)

Болезнь отложения ДПК представляет собой воспалительную артропатию, для которой характерно отложение кристаллов ДПК в суставах и околоуставных образованиях. Отложение ДПК в гиалиновом хряще и фиброзно-хрящевой ткани приводит к хондрокальцинозу, который является характерным признаком данной патологии. Заболевание может быть бессимптомным или проявляться моно-, олиго- или полиартритом, а также фенотипически и, возможно, патофизиологически может имитировать остеоартроз, однако заболевание изучено недостаточно, этиология его не до конца ясна [97]. Болезнь отложения ДПК может поражать периферические суставы и суставы осевого скелета [98] и затем вызывать осложнения, включая артропатию с деструкцией дугоотростчатых суставов, приводящую к спондилолистезу. Отложение ДПК в желтой связке и атланта-аксиальных связках может приводить к компрессии спинного мозга и миелорадикулопатии [99, 100]. Следует отметить, что при рентгенологическом исследовании воспалительные инфильтраты, которые могут отмечаться при болезни ДПК, нужно дифференцировать со спинальной менингиомой, опухолями нервных влагалищ и синовиальными кистами [101].

Дегенеративные заболевания позвоночника (остеоартрит с поражением позвоночника)

Остеоартрит является часто встречающимся дегенеративным поражением хряща и субхондральных участков кости с патологическим остеогенезом в непосредственной близости от пораженного сустава. В редких случаях такие новые костные структуры, остеофиты, могут перфорировать менингеальные оболочки, приводя к утечке ЦСЖ и в последующем к синдрому головных болей, связанных с низким давлением ЦСЖ, аналогично головной боли после люмбальной пункции (ЛП) [102]. Гораздо более частыми причинами головных болей и болей в шее при остеоартрите являются спазмы мышц и (или) компрессионные синдромы задних затылочных нервов.

Головные боли, связанные с непосредственным поражением костей черепа

Непосредственное поражение костей черепа редко отмечается при ревматологической патологии и может вызывать боли либо в результате прямого раздражения, инфильтрации надкостницы (например, остеомиелит черепа, болезнь Педжета с поражением костей), либо непрямым путем в результате формирования новой костной ткани или увеличения ее объема, приводящего к констрикции внутричерепного пространства и (или) сдавлению краνιαльных нервов (например, остеопетроз). Доброкачественные или злокачественные костные опухоли, включая метастатические и моноклональные гаммапатии, например множественная миелома, являются другими возможными причинами подобных болей и, хотя они сами по себе не являются частью спектра ревматологических заболеваний, часто их имитируют, они могут быть выявлены в период проведения дифференциальной диагностики при подозрении на ревматическую причину головной боли. То же можно сказать и о синдромах реактивного гистиоцитоза (гистиоцитоз Лангерганса или гистиоцитоз X); некоторые из них, например болезнь Хенда-Шюллера-Кристиана, которая проявляется литическим поражением костей черепа в сочетании с эндокринными и другими нарушениями [103].

Ятрогенные причины

Ятрогенные причины головных болей отмечаются часто, в том числе в контексте ревматических заболеваний. Основной причиной являются лекарственные препараты. Известно, что многие препараты, применяемые в ревматологической практике, индуцируют головные боли: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) хотя и эффективны при многих видах головной боли, но, что парадоксально, могут вызывать их. Также было показано, что НПВП спорадически вызывают асептический менингит, особенно у пациентов с СКВ, принимающих ибупрофен [89, 104]. Глюкокортикоиды, особенно в высоких дозах, могут вызывать головные боли, а при отмене – идиопатическую внутричерепную гипертензию (*pseudotumor cerebri*) [80].

Как НПВП, так и глюкокортикоиды могут индуцировать артериальную гипертензию, которая часто вызывает или усиливает головные боли, в то время как внезапное снижение системного артериального давления может избавлять пациента от головной боли, что часто отмечается при приеме вазодилататоров, например простаглицлина, нитратов, бозентана или других препаратов, применяемых при склеродермии, легочной гипертензии или болезни Рейно.

Люмбальная пункция с последующей утечкой ЦСЖ или без нее может приводить к головным болям, связанным с низким давлением ЦСЖ, а иммунодепрессанты повышают восприимчивость ЦНС к инфекциям.

Высокоэффективным препаратом при стероид-индуцированной гипертензии является спиронолактон. Он также может корригировать сопутствующую гипокалиемию. Боли, индуцированные индометацином, лечат пробенецидом, а при головных болях после люмбальной пункции лучше применять поддерживающую терапию, включающую постельный режим и пероральные анальгетики, либо иногда применяется введение аутокрови в эпидуральное пространство или кофеина внутривенно. Симптомы при этом обычно доброкачественные и разрешаются в течение 24 часов. Инфекции у пациентов с иммуносупрессией следует распознавать в раннем периоде и подвергать агрессивному лечению.

Выводы

Головные боли являются распространенным проявлением ревматических заболеваний. Головные боли, будь то вторичные, связанные с проявлениями васкулита, тромботическими осложнениями либо самим заболеванием, могут служить важным сигналом прогрессирующего заболевания и угрожающих жизни осложнений. Головные боли также широко распространены в общей популяции, и в основном природа головных болей при ревматических заболеваниях значительно не отличается от первичных головных болей доброкачественной природы. Следовательно, необходимо отмечать появление новых головных болей и постоянно оценивать жалобы пациента, сопутствующие симптомы для профилактики тяжелой морбидности и смертности при длительном лечении.

Список литературы

1. Arend W. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. // *Arthritis Rheum.* 1990.
2. Jennette J. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. // *Arthritis Rheum.* 1994.
3. Гуляев С.В., Мешков А.Д., Новиков П.И., Моисеев С.В. Ф.В.В. Гигантоклеточный артериит как причина лихорадки неясного генеза у пожилых // *Терапевтический архив.* 2014. № 12 (том 2). P. 47–51.
4. Новиков П.И., Семеновка Е.Н. М.С.В. Современная номенклатура системных васкулитов // *Клиническая фармакология и терапия.* 2013. № 1. P. 70–74.
5. Bimbaum J.H.D. Primary angitis of the central nervous system. // *Arch Neurol.* 2009.
6. Gerretsen P., Kern R.Z. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome or primary angitis of the central nervous system? // *Can J Neurol Sci.* 2007.
7. Lie J.T. Primary (granulomatous) angitis of the central nervous system: A clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature // *Human Pathology.* 1992.
8. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome // *The Lancet Neurology.* 2012.
9. Calabrese L.H., Gragg L.A., Furlan A.J. Benign angiopathy: A distinct subset of angiographically defined primary angitis of the central nervous system // *J. Rheumatol.* 1993.
10. Hajj-Ali R.A. et al. Primary angitis of the CNS // *The Lancet Neurology.* 2011.
11. M.A. G.-G. et al. Giant cell arteritis: Epidemiology, diagnosis, and management // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2010.
12. Мухин Н.А., Мешков А.Д., Новиков П.И., Моисеев С.В., Щербатова В.Д., Манукова В.А., Исмаилова Д.С., Эскаренко О.В., Перова Ю.А., Казарина В.В. Ф.В.В. Гигантоклеточный артериит: клинические проявления и методы ранней диагностики // *Клиническая фармакология и терапия.* 2015. № 3. P. 79–85.
13. Cullen J.F., Coleiro J.A. Ophthalmic complications of giant cell arteritis // *Survey of Ophthalmology.* 1976.
14. Niederkoher R.D., Levin L.A. A Bayesian analysis of the true sensitivity of a temporal artery biopsy // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007.
15. Young B.R. et al. Initiation of Glucocorticoid Therapy: Before or after Temporal Artery Biopsy? // *Mayo Clin. Proc.* 2004.
16. Achkar A.A. et al. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? // *Ann. Intern. Med.* 1994.
17. Nahas S.J. Headache and temporal arteritis: When to suspect and how to manage // *Curr. Pain Headache Rep.* 2012.
18. Мешков А.Д., Новиков П.И., Фомин В.В. М.С.В. Гигантоклеточный артериит: трудности диагностики и методы лечения // *Клиническая фармакология и терапия.* 2014. № 2. P. 55–60.

19. Schmidt W. et al. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. // *N. Engl. J. Med.* 1997.
20. Karassa F.B. et al. Meta-analysis: Test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis // *Annals of Internal Medicine.* 2005.
21. Arida A. et al. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: A second meta-analysis // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2010.
22. Black R. et al. The use of temporal artery ultrasound in the diagnosis of giant cell arteritis in routine practice // *Int J Rheum Dis.* 2013.
23. A. Meshkov, O. Eksarenko, D. Ismailova, P. Novikov, S. Moiseev V.F. The diagnostic value of ultrasound examination of ocular and orbital blood flow in patients with giant-cell arteritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74 (Suppl. 2). P. 523.
24. Bley T.A. et al. Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giant cell arteritis // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2007.
25. Schmidt W.A. Imaging in vasculitis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2013.
26. Brodmann M. et al. The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries // *Rheumatology.* 2004.
27. Besson F.L. et al. Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011.
28. Манукова В.А., Асланиди И.П., Мухорова О.В., Катунина Т.А., Рудас М.С., Новиков П.И. М.А.Д. Позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой в ранней диагностике гигантоклеточного артериита // *Клиническая фармакология и терапия.* 2016. № 5. P. 34–39.
29. Novikov P.I., Meshkov A.D., Moiseev S.V. Positron emission tomography in giant cell arteritis: a new diagnostic tool? // *Annals of the rheumatic diseases.* 2014.
30. A. Meshkov, P. Novikov, I. Smiitenko, S. Moiseev V.F. Spectrum of vascular involvement in PET-confirmed GCA without cranial manifestations // *Nephron.* 2015. Vol. 129 (suppl.) P. 176–177.
31. González-Gay M.A. et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. // *Arthritis Rheum.* 1998.
32. Hunder G.G. et al. Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. // *Ann. Intern. Med.* 1975.
33. Mazlumzadeh M. et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial // *Arthritis and rheumatism.* 2006.
34. Bienvenu B. et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA) // *Rev. Med. Interne.* 2016.
35. Villa-Forte A. Giant cell arteritis: Suspect it, treat it promptly // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2011.
36. González-Gay M. et al. Treatment of giant cell arteritis // *Biochemical Pharmacology.* 2019.
37. Moiseev S., Novikov P., Meshkov A. S.I. Biological agents for giant cell arteritis: treat to target // *Ann Rheum Dis.* 2016. P. Sep; 75 (9): e58.
38. Berger C. et al. High incidence of severe ischaemic complications in patients with giant cell arteritis irrespective of platelet count and size, and platelet inhibition // *Rheumatology.* 2009.
39. Hall S. et al. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. // *Medicine (Baltimore).* 1985.
40. Brunner J. et al. Takayasu arteritis in children and adolescents // *Rheumatology.* 2010.
41. Schmidt J. et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients // *Mayo Clin. Proc.* 2013.
42. Rossi C.M., Di Comite G. The clinical spectrum of the neurological involvement in vasculitides // *Journal of the Neurological Sciences.* 2009.
43. Keser G., Direskeneli H., Aksu K. Management of Takayasu arteritis: A systematic review // *Rheumatology (United Kingdom).* 2014.
44. Rosenberg M.R. et al. Central nervous system polyarteritis nodosa // *West. J. Med.* 1990.
45. Watts R.A., Carruthers D.M., Scott D.G.I. Epidemiology of systemic vasculitis: Changing incidence or definition? // *Semin. Arthritis Rheum.* 1995.
46. Seo P., Stone J.H. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. // *Am. J. Med.* 2004.
47. Chhetri M.K., Bhattacharya A.K., Kumar T. Headache in rheumatological disorders // *J. Indian Med. Assoc.* 2011.
48. Новиков П.И., Зыкова А.С., Смиитенко И.О. М.С.В. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года // *Клиническая фармакология и терапия.* 2017. № 1. P. 80–87.
49. Idil A. et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. // *Ophthalmic Epidemiol.* 2002.
50. Azizlerli G. et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. // *Int. J. Dermatol.* 2003.
51. Siva A., Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis // *Journal of Neurology.* 2009.
52. Saip S. et al. Headache in Behçet's syndrome // *Headache.* 2005.
53. Hatemi G. et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease // *Ann. Rheum. Dis.* 2008.
54. Kotake S. et al. Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. // *Ophthalmology.* 1999.
55. Kötter I. et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications – Results of a retrospective analysis of 117 cases // *Clin. Rheumatol.* 2006.
56. Kato Y. et al. Central nervous system symptoms in a population of Behçet's disease patients with refractory uveitis treated with cyclosporine A // *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2001.
57. Cordato D.J. et al. Prevalence of positive syphilis serology and meningovascular neurosyphilis in patients admitted with stroke and TIA from a culturally diverse population (2005–09) // *J. Clin. Neurosci.* 2013.
58. Zhang H.L. et al. Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era // *Dermatology.* 2013.
59. Ahmad N.M., Boruchoff S.E. Multiple cerebral infarcts due to varicella-zoster virus large-vessel vasculopathy in an immunocompetent adult without skin involvement // *Clin. Infect. Dis.* 2003.
60. Constantinescu C.S. et al. Association of varicella-zoster virus with cervical artery dissection in 2 cases [3] (multiple letters) // *Archives of Neurology.* 2000.
61. Gildea D. et al. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment // *The Lancet Neurology.* 2009.
62. Fukumoto S. et al. Subarachnoid hemorrhage and granulomatous angiitis of the basilar artery: Demonstration of the varicella-zoster-virus in the basilar artery lesions // *Stroke.* 1986.
63. Kapoor S. Headache attributed to cranial or cervical vascular disorders // *Curr. Pain Headache Rep.* 2013.
64. Amaral T.N. et al. Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review // *Semin. Arthritis Rheum.* 2013.
65. Kupersmith M.J. et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis // *Neurology.* 2004.
66. Chan S.K. et al. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: A previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease // *Am. J. Surg. Pathol.* 2009.
67. Wallace Z.S. et al. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis // *Med. (United States).* 2013.
68. Baughman R. et al. Design of A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) // *Journal of Clinical Epidemiology.* 1999.
69. Rao D.A., Dellaripa P.F. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis // *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2013.
70. Hoitsma E., Drent M., Sharma O.P. A pragmatic approach to diagnosing and treating neurosarcoidosis in the 21st century // *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2010.
71. Stern B. J. Neurological complications of sarcoidosis // *Current Opinion in Neurology.* 2004.
72. Vargas D.L., Stern B. J. Neurosarcoidosis: Diagnosis and management // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 2010.
73. Pawate S., Moses H., Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: A study of 54 cases // *QJM.* 2009.
74. Scott T.F. et al. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: Long-term follow-up of 48 treated patients // *Arch. Neurol.* 2007.
75. Marnane M. et al. Steroid-unresponsive neurosarcoidosis successfully treated with adalimumab // *J. Neurol.* 2009.
76. Pereira J. et al. Medically refractory neurosarcoidosis treated with infliximab // *Intern. Med. J.* 2011.
77. Santos E. et al. Treatment of refractory neurosarcoidosis with infliximab // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010.
78. Sodhi M. et al. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis // *Respir. Med.* 2009.
79. Muscal E., Brey R.L. Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults // *Neurologic Clinics.* 2010.
80. Popescu A., Kao A. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus // *Curr. Neuropharmacol.* 2011.
81. S. B. et al. Recurrent headache and MRI findings in systemic lupus erythematosus // *Journal of the National Medical Association.* 2008.
82. Barber C.E. et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: An Emerging Disease Manifestation in Systemic Lupus Erythematosus // *Semin. Arthritis Rheum.* 2011.
83. Gatlif N. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus. // *J. Clin. Rheumatol.* 2013.
84. Lai C.-C. et al. Clinical Features and Outcomes of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients With Systemic Lupus Erythematosus // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2013.
85. Liu B. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome could be an underestimated variant of "reversible neurological deficits" in Systemic Lupus Erythematosus // *BMC Neurol.* 2012.
86. Kim J.-M. et al. Idiopathic intracranial hypertension as a significant cause of intractable headache in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year experience. // *Lupus.* 2012.
87. Abu-Shakra M. et al. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. // *Am. J. Med.* 1995.
88. Danowski A. et al. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. // *J. Rheumatol.* 2009.
89. Widener H.L., Littman B. H. Ibuprofen-Induced Meningitis in Systemic Lupus Erythematosus // *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 1978.
90. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. // *Ann. Rheum. Dis.* 1971.
91. Stevens J.C. et al. Atlanto-axial subluxation and cervical myelopathy in rheumatoid arthritis // *QJM.* 1971.
92. Neva M.H. et al. Early and extensive erosiveness in peripheral joints predicts atlantoaxial subluxations in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2003.
93. Paimela L. et al. Progression of cervical spine changes in patients with early rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 1997.
94. Winfield J. et al. Prospective study of the radiological changes in hands, feet, and cervical spine in adult rheumatoid disease // *Ann. Rheum. Dis.* 1983.
95. Neva M.H. et al. Combination drug therapy retards the development of rheumatoid atlantoaxial subluxations // *Arthritis Rheum.* 2000.
96. Ramos-Remus C. et al. Frequency of atlantoaxial subluxation and neurologic involvement in patients with ankylosing spondylitis. // *J. Rheumatol.* 1995.
97. Nowatzky J. et al. The role of uric acid and other crystals in osteoarthritis // *Current Rheumatology Reports.* 2010.
98. Zhang W. et al. European league against rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis // *Ann. Rheum. Dis.* 2011.
99. Fye K.H., Weinstein P.R., Donald F. Compressive cervical myelopathy due to calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease: report of a case and review of the literature. // *Arch. Intern. Med.* 1999.
100. Lin S.H. et al. Cervical myelopathy induced by pseudogout in ligamentum flavum and retro-odontoid mass: A case report // *Spinal Cord.* 2006.
101. Salzman M., Khan A., Symonds D. A. Calcium pyrophosphate arthropathy of the spine: case report and review of the literature. // *Neurosurg.* 1994.
102. Eross E.J., Dodick D.W., Nelson K.D. Orthostatic headache syndrome with CSF leak secondary to bony pathology of the cervical spine // *Cephalalgia.* 2002.
103. Khung S. et al. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis // *Insights into Imaging.* 2013.
104. Karmacharya P. et al. Recurrent case of ibuprofen-induced aseptic meningitis in mixed connective tissue disease // *BMJ Case Rep.* 2013.

Для цитирования: Мешков А.Д., Лукина Г.В., Новиков П.И., Федоров К.Е. Головная боль при ревматических заболеваниях. Медицинский алфавит. 2020 (11): 22–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-22-31>.

For citation: Meshkov A. D., Lukina G. V., Novikov P. I., Fedorov K. E. Headache in rheumatic diseases. Medical alphabet. 2020 (11): 22–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-22-31>.



Принципы медикаментозного лечения острого вестибулярного головокружения

С. С. Масуева, аспирант кафедры неврологии¹

М. В. Замерград, д.м.н., проф. кафедры¹, н. с., врач-невролог²

¹Кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

²Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г. Москва

Drug treatment of acute vertigo

S. S. Masueva, M. V. Zamergrad

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow, Russia

Резюме

Острое вестибулярное головокружение – тяжелое состояние, требующее неотложного лечения. Причинами истинного, или вестибулярного, головокружения обычно становятся расстройства периферического или центрального отделов вестибулярной системы, включающие различные по этиологии и патогенезу заболевания. Однако, независимо от происхождения, для острого периода вестибулярного головокружения характерны выраженные приступы, сопровождающиеся нарушением равновесия, тошнотой и рвотой. Симптоматическое лечение складывается из вестибулярных супрессантов и противорвотных препаратов. К основным принципам ведения пациентов с острым вестибулярным головокружением можно отнести совместное использование вестибулярных супрессантов и противорвотных средств, чем достигается потенцирование их эффектов, ограничение использования симптоматических средств 2–3 сутками и, возможно, более раннее начало вестибулярной реабилитации, эффективность которой можно повысить при помощи препаратов, стимулирующих центральную вестибулярную адаптацию.

Ключевые слова: головокружение, вестибулярные нарушения, лечение, вестибулярные супрессанты, противорвотные средства.

Summary

Acute vertigo is a severe condition that requires urgent treatment. Vertigo can be caused by peripheral or central vestibular disorders of various etiopathology. Whatever the reason of vestibular dizziness, it is characterized by severe attacks with imbalance, nausea and vomiting in the acute period. Symptomatic treatment consists of vestibular suppressants and antiemetic drugs. There are several key principles regarding management of patients with vertigo that includes combined use of vestibular suppressants and antiemetics, which allows potentiation of their effects, limitation the use of symptomatic therapy to 2–3 days and perhaps earlier initiation of vestibular rehabilitation which effectiveness can be improved with agents that stimulate central vestibular adaptation.

Key words: vertigo, vestibular dysfunction, vestibular suppressants, antiemetics.

Пациенты, предъявляющие жалобы на головокружение, являются неотъемлемой частью рутинной клинической практики врача фактически любой специальности. Между тем «головокружение» – один из наиболее неоднозначных терминов, используемых пациентами для описания самых различных состояний, таких как ощущение дурноты, снижение остроты зрения, неустойчивость при ходьбе, ощущение «тумана» в голове и т.д. Однако истинным, или вестибулярным, головокружением традиционно считается ощущение мнимого (линейного или вращательного) движения собственного тела или окружающих предметов в пространстве. Причинами такого головокружения, как правило, выступают расстройства периферического отдела вестибулярной системы, расположенного во внутреннем ухе, или повреждения центральных вестибулярных структур (вестибулярных ядер в стволе головного мозга и их связей). Так, периферическое вестибулярное головокружение обычно обусловлено

доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, болезнью Меньера или вестибулярным нейронитом, реже – двусторонней вестибулопатией, вестибулярной пароксизмией или перилимфатической фистулой. Центральное вестибулярное головокружение чаще всего носит мигрень-ассоциированный характер, реже бывает связано с цереброваскулярными или демиелинизирующими заболеваниями головного мозга [1, 2].

Тщательный сбор анамнеза с уточнением характера головокружения, его продолжительности, провоцирующих факторов и сопутствующих симптомов в комплексе с физикальным осмотром является основой для постановки точного диагноза и последующего успешного лечения. С другой стороны, независимо от этиологии и уровня поражения, для острого периода вестибулярного головокружения характерны выраженные приступы, сопровождающиеся нарушением равновесия, тошнотой, рвотой и прочими вегетативны-

ми реакциями, сильно ухудшающими общее состояние больного. Именно поэтому при вестибулярном головокружении первостепенное значение приобретает симптоматическое лечение, направленное на купирование приступа.

Нейрохимические аспекты вестибулярного головокружения

Выделяют несколько основных нейромедиаторов, участвующих в передаче нервных импульсов по волокнам вестибулярной системы. Главным возбуждающим медиатором принято считать глутамат [3]. Предполагается, что глутаматные рецепторы AMPA-типа опосредуют синаптическую передачу, как и в большинстве областей центральной нервной системы, в то время как NMDA-рецепторы, по-видимому, способствуют поддержанию спонтанной импульсации в вестибулярных нейронах, а также длительной модуляции синаптической передачи в центральных вестибулярных структурах [4].

Важную роль в функционировании вестибулярной системы играет ацетилхолин, который является агонистом центральных и периферических М-холинорецепторов. Однако на периферии роль ацетилхолина пока что не до конца ясна, а вот в центральных вестибулярных структурах он, вероятно, выполняет функцию возбуждающего нейромедиатора и является важным звеном в обработке афферентной сенсорной информации в вестибулярных ядрах. [4]. Из пяти подтипов мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, известных на сегодняшний день, в вестибулярной системе преимущественно представлены М2- и М3-рецепторы, при этом именно М2-рецепторы, расположенные в области моста и продолговатого мозга, предположительно, имеют ведущее значение в развитии головокружения [5, 6]. Известно также, что ацетилхолин является одним из главных нейромедиаторов, участвующих в развитии болезни движения [7].

ГАМК является тормозным нейромедиатором, который обладает выраженным ингибирующим действием в отношении центральных вестибулярных ядер. Согласно различным исследованиям, ГАМК-А- и ГАМК-В-рецепторы опосредуют передачу импульсов по меньшей мере в трех типах центральных вестибулярных синапсов – между мозжечковыми клетками Пуркинье и нейронами латерального ядра Дейтерса, между комиссуральными волокнами медиальных вестибулярных ядер, а также между нейронами нижнего ядра оливы и клетками латерального вестибулярного ядра [4, 8, 9]. Механизм действия ГАМК в периферическом отделе вестибулярной системы недостаточно изучен. По некоторым данным, здесь он выступает не в качестве прямого передатчика афферентных импульсов, а, скорее, оказывает модулирующее действие на пресинаптическую мембрану, ослабляя тем самым высвобождение глутамата [10].

Еще один важный нейромедиатор вестибулярной системы – гистамин. Все четыре подтипа гистаминовых рецепторов обнаружены в афферентных вестибулярных путях: Н1–Н3 – в волоковых клетках, Н3 и Н4 – в нейронах восходящих путей [11, 12, 13]. По некоторым данным, гистаминовые Н4-

рецепторы участвуют в возбуждении первых нейронов восходящего пути, расположенных в ганглии Скарпа [11]. Рецепторы Н1- и Н2-типа опосредуют возбуждающее действие гистамина в отношении нейронов медиального вестибулярного ядра [4, 14]. В экспериментах на крысах показано, что использование селективного агониста Н2-рецепторов димеприта сопровождается возбуждением нейронов медиального вестибулярного ядра, а применение бетагистина, являющегося слабым агонистом Н1-рецепторов и выраженным антагонистом Н3-рецепторов, значительно уменьшает возбуждающий эффект, вызванный гистамином [15, 16]. Таким образом, эффективность антагонистов гистаминовых рецепторов при головокружении обусловлена их ингибирующим действием как в центральных, так и в периферических отделах вестибулярной системы.

Существует и несколько других нейромедиаторов, являющихся потенциально важными мишенями при лечении вестибулярного головокружения, но механизмы их действия на сегодняшний день изучены недостаточно.

Нейрохимические основы возникновения тошноты и рвоты во многом совпадают с таковыми при головокружении и болезни движения. Ацетилхолин и гистамин оказывают возбуждающее действие на центральные структуры, участвующие в контроле рвотного центра. [17]. Агонисты ГАМК-рецепторов подавляют рвотный рефлекс, а также снижают возбудимость корковых центров, ответственных за появление так называемой предупреждающей или антиципаторной рвоты, характерной для онкологических больных после курса химиотерапии [18]. Медиаторы дофамин и серотонин вносят значительный вклад в регуляцию рвотного центра, однако практически не принимают участия в развитии вестибулярного головокружения. Дофамин оказывает центральное возбуждающее действие на нейроны хеморецепторной триггерной зоны в продолговатом мозге, а также обладает модулирующим влиянием на моторику ЖКТ [17, 19]. Предположения о том, что серотонин играет важную роль в механизме возникновения тошноты и рвоты, берут начало из практической медицины, когда

клиницисты стали отмечать, что у пациентов, перенесших химиотерапию, метоклопрамид (антагонист дофаминовых D2-рецепторов и серотониновых 5HT3-рецепторов) более эффективен в борьбе с тошнотой и рвотой, чем другие ингибиторы дофаминовых рецепторов. Это наблюдение способствовало дальнейшему развитию научных исследований по изучению и классификации серотониновых рецепторов [20].

Симптоматическое лечение

Медикаментозная терапия острого вестибулярного головокружения предполагает применение вестибулярных супрессантов и противорвотных средств. Продолжительность использования этих лекарственных средств не должна превышать 2–3 дней ввиду их способности замедлять вестибулярную компенсацию [21].

Вестибулярные супрессанты представляют собой препараты, уменьшающие выраженность нистагма, вызванного вестибулярным дисбалансом. К ним традиционно относят три основные группы лекарств: антихолинэргические, антигистаминные средства и бензодиазепины.

Антихолинэргические препараты подавляют активность центральных вестибулярных структур. Основным лекарственным средством этой группы является скополамин. Его эффективность в облегчении симптомов острого головокружения при превентивном применении была продемонстрирована в рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях [22]. Скополамин также широко известен как препарат для профилактики болезни движения. Считается, что он способен повышать толерантность к укачиванию. При этом важное значение имеет именно центральное его действие, поскольку препараты, не проникающие через гематоэнцефалический барьер, неэффективны для предотвращения укачивания [7, 23]. Пероральное применение скополамина в последнее время наблюдается все реже ввиду выраженного побочного действия. Вместо этого предпочтительно использование специальных трансдермальных скополаминовых пластырей с постепенным высвобождением 0,5–1,5 мг вещества в кровь

в течение 72 часов. Пластырь клеится на участок кожи за ухом за 4–12 часов до предполагаемого путешествия.

Тем не менее антихолинергические препараты обладают рядом ограничений, препятствующих их широкому использованию. Например, они малоэффективны в случае уже возникшего головокружения или симптомов укачивания. Кроме того, эти средства обладают рядом побочных эффектов, обусловленных блокадой М-холинорецепторов, включающих сухость во рту, нарушение аккомодации, сонливость. Применение антихолинергических препаратов у пожилых сопряжено с высоким риском развития или усугубления когнитивных нарушений, развития психоза и иных поведенческих расстройств [24].

Исторически *антигистаминные препараты* являются одними из первых средств, используемых для купирования головокружения, и до сих пор остаются наиболее распространенной группой вестибулярных супрессантов [25, 26]. Несмотря на то что в вестибулярной системе в разной степени представлены все виды гистаминовых рецепторов, в клинической практике для лечения острого головокружения используют только Н1-блокаторы. К ним относятся дименгидринат (50 мг внутрь 3–4 раза в сутки), дифенгидрамин (25–50 мг внутрь 2–3 раза в сутки или 10–50 мг внутримышечно), прометазин и меклозин (25 мг внутрь 2–3 раза в сутки). Эти препараты обладают также центральным холинолитическим действием, что, возможно, частично объясняет их эффективность при укачивании. Тем не менее общеизвестно, что антигистаминные средства способны не только предупредить развитие кинетоза, но эффективны и при наличии развернутой клинической симптоматики [27]. Препараты нового поколения, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер (например, лоратадин), не применяются для лечения головокружения [28]. Побочные эффекты данной группы вестибулосупрессоров схожи с таковыми у холинолитиков: сонливость, спутанность сознания, беспокойство, сухость во рту. В последние годы ведутся работы по исследованию селективных антагонистов гистаминовых рецепторов Н4-типа. Использование этих средств, модулирующих возбудимость вестибулярных нейронов первого

порядка, на экспериментальных моделях животных показало их высокую эффективность при головокружении [11]. Благодаря отсутствию седативного действия антагонисты Н4-рецепторов в будущем могут стать вестибулосупрессорами следующего поколения.

Бензодиазепины – это модуляторы ГАМК-рецепторов, усиливающие их тормозное влияние на вестибулярную систему. Они обладают выраженной эффективностью при остром головокружении, уменьшают сопутствующие ему тошноту и рвоту, а также применяются в качестве профилактики болезни движения [27, 29]. Не исключено, что частично это обусловлено их анксиолитическим действием [30]. Из-за таких серьезных побочных эффектов, как риск развития лекарственной зависимости, ухудшение памяти, повышение риска падений, бензодиазепины все реже применяются на практике при вестибулярных расстройствах у пожилых [31]. Как и другие вестибулолитические средства, при длительном использовании они замедляют вестибулярную компенсацию. Для снижения риска развития нежелательных эффектов применяются бензодиазепины короткого действия в малых дозах. Среди них лоразепам (0,5 мг два раза в сутки либо 1 мг сублингвально для более быстрого достижения вестибулосупрессорного эффекта), диазепам (2 мг два раза в сутки), который обладает аналогичным действием. Что касается клоназепама, относительно мало данных о его способности вызывать лекарственную зависимость, но по эффективности он, по-видимому, не уступает лоразепаму [32]. Он также применяется в дозе 0,5 мг дважды в сутки. Следует остерегаться использования высоких доз этих препаратов в связи с риском угнетения дыхания, особенно у пожилых людей. Бензодиазепины длительного действия обычно неэффективны при остром головокружении.

Противорвотные средства (антиэметики), используемые для купирования тошноты и рвоты у пациентов с вестибулярным головокружением, включают блокаторы центральных и периферических D2-рецепторов, некоторые антигистаминные препараты с комбинированным вестибулосупрессорным и противорвотным действием, антагонисты 5-HT3-рецепторов, реже –

фенотиазины. В зависимости от выраженности симптомов используют различные пути введения антиэметиков. При легкой тошноте обычно выбирают пероральный прием. Пациентам с тяжелой рвотой показано внутримышечное, внутривенное или ректальное введение лекарственных средств.

Противорвотное действие блокаторов центральных и периферических дофаминовых D2-рецепторов обусловлено снижением активности хеморецепторной триггерной зоны в стволе головного мозга и усилением моторики верхних отделов ЖКТ [33]. Применяются метоклопрамид (внутри или внутримышечно в дозе 10 мг) или домперидон (10–20 мг три раза в сутки), который сопоставим по эффективности с метоклопрамидом, но имеет меньше побочных эффектов [34].

Некоторые антигистаминные средства, помимо вестибулосупрессорного действия, обладают также выраженными противорвотными свойствами, например меклозин и прометазин. Вероятно, это объясняется их дополнительным ингибирующим влиянием в отношении дофаминовых и мускариновых рецепторов [30]. При возможности перорального приема меклозин является препаратом выбора, поскольку редко вызывает более серьезные побочные эффекты, чем сонливость.

Среди фенотиазинов используют прохлорперазин (5–10 мг внутрь 3–4 раза в сутки), прометазин (25 мг внутрь 2–3 раза в сутки), тиэтилперазин (6,5 мг внутрь или внутримышечно 2–3 раза в сутки). Их противорвотный эффект обусловлен блокадой дофаминовых рецепторов и не только: к примеру, прометазин, как упоминалось выше, является также антагонистом гистаминовых Н1-рецепторов. Из-за серьезных побочных эффектов, в частности риска развития экстрапирамидных расстройств, фенотиазины относятся к препаратам второй линии, использование которых должно быть крайне осторожным.

Антагонисты серотониновых 5-HT3-рецепторов, такие как ондансетрон и гранисетрон, являются высокоэффективными противорвотными средствами. Сравнение эффективности прометазина и ондансетрона в лечении острого периферического вестибулярного головокружения показало, что последний

обладает достоверно более выраженным противорвотным действием [35]. Побочные эффекты этих препаратов включают головную боль, чувство жара, редко – экстрапирамидные нарушения. Использование ондансетрона (4 мг внутримышечно или внутривенно два раза в сутки) особенно оправданно в случае тяжелой неукротимой рвоты.

Таким образом, в арсенале современного врача присутствует большое количество лекарственных средств для эффективного симптоматического лечения острого вестибулярного головокружения. Однако существенным недостатком имеющихся на сегодняшний день препаратов является их способность вызывать серьезные побочные эффекты и ухудшать вестибулярную компенсацию, что препятствует более широкому и безопасному внедрению в клиническую практику.

Повысить эффективность симптоматического лечения острого вестибулярного головокружения и снизить риск нежелательных реакций при использовании лекарственных препаратов можно, руководствуясь следующими принципами. Во-первых, эффективность медикаментозного лечения острого вестибулярного синдрома можно повысить, назначая вестибулярные супрессанты и противорвотные средства совместно. Эти препараты отчасти потенцируют действие друг друга и тем самым повышают эффективность лечения. При этом, чтобы избежать усиления побочного действия, дозы назначаемых совместно лекарственных средств понижают. Во-вторых, продолжительность использования симптоматических средств не должна превышать 2–3 суток. Как вестибулярные супрессанты, так и противорвотные средства замедляют вестибулярную компенсацию и могут значительно удлинять период нетрудоспособности при длительном использовании. В-третьих, после отмены симптоматических средств целесообразно назначать лекарственные средства, способствующие вестибулярной компенсации. К таким препаратам относятся бетагистин, экстракт Гинко билоба и кофеинсодержащие препараты. Например, способность

бетагистина ускорять вестибулярную компенсацию у человека была продемонстрирована в клиническом исследовании у пациентов, страдающих болезнью Меньера и перенесших операцию по одностороннему пересечению вестибулярного нерва [36]. Они будут эффективны при условии сочетания их с вестибулярной реабилитацией, которую, при отсутствии особых противопоказаний, связанных с коморбидной патологией, необходимо начинать сразу после острейшего периода заболевания, то есть как только прекращается рвота.

В настоящее время продолжается поиск новых симптоматических лекарственных препаратов, уменьшающих проявления острой вестибулярной дисфункции и при этом не затрудняющих вестибулярную компенсацию. Ведущиеся учеными работы по глубокому изучению нейромедиаторов и их роли в функционировании вестибулярной системы дают надежду на разработку в будущем новых поколений вестибулосупрессантов и противорвотных средств, которые, наравне с высокой эффективностью, будут обладать достаточной безопасностью.

Список литературы

1. Замерград М.В., Парфенов В.А., Морозова С.В. и др. Периферические вестибулярные расстройства в амбулаторной практике. Вестник оториноларингологии. 2017; 82 (1): 30–33.
2. Брандт Т., Дитерих М., Штрупп М. Головокружение. М.: Практика; 2009.
3. Smith P. F., Darlington C. L. Recent advances in the pharmacology of the vestibulo-ocular reflex system. Trends in Pharmacological Sciences. 1996 Nov; 17 (11): 421–427.
4. De Waele C., Mühlethaler M., Vidal P. P. Neurochemistry of the central vestibular pathways. Brain Research Reviews. 1995; 20 (1), 24–46.
5. Barton J. J. S., Huaman A. G., Sharpe J. A. Muscarinic antagonists in the treatment of acquired pendular and downbeat nystagmus: A double-blind, randomized trial of three intravenous drugs. Annals of Neurology. 1994; 35 (3), 319–325.
6. Zhu Y., Chen S.-R., Pan H.-L. Muscarinic receptor subtypes differentially control synaptic input and excitability of cerebellum-projecting medial vestibular nucleus neurons. Journal of Neurochemistry. 2016; 137 (2), 226–239.
7. Takeda N., Morita M., Hasegawa S. et al. Neurochemical mechanisms of motion sickness. American Journal of Otolaryngology. 1989; 10(5), 351–359.
8. Lee C., Jones T. A. Neuropharmacological targets for drug action in vestibular sensory pathways. Journal of Audiology & Otolaryngology. 2017; 21 (3), 125–132.
9. Smith P. F., Darlington C. L. Pharmacology of the vestibular system. Bailliere's Clinical Neurology. 1994; 3 (3): 467–84.
10. Cortes C., Galindo F., Galicia S. et al. Excitatory actions of GABA in developing chick vestibular afferents: Effects on resting electrical activity. Synapse. 2013; 67 (7), 374–381.
11. Desmadril G., Gaboyard-Niay S., Brugeaud A. et al. Histamine H4 receptor antagonists as potent

modulators of mammalian vestibular primary neuron excitability. British Journal of Pharmacology. 2012 Oct; 167 (4): 905–916.

12. Triffo S., Boffa L., Zampini V. et al. Calyx and dimorphic neurons of mouse Scarpa's ganglion express histamine H3 receptors. BMC Neuroscience. 2009 Jun; 10 (1), 70.
13. Tomoda K., Nagata M., Harada N. et al. Effect of histamine on intracellular Ca²⁺ concentration in guinea pig isolated vestibular hair cells. Acta Oto-laryngologica. 1997; 528: 37–40.
14. Serafin M., Khateb A., Waele C., et al. In vitro properties of medial vestibular neurones. In: Shimazu H., Shinoda Y. editors. Vestibular and brain stem control of eye, head, and body movements. Basel: Karger AG. 1992: 111–21.
15. Wang J. J., Dutia M. B. Effects of histamine and betahistine on rat medial vestibular nucleus neurones: possible mechanism of action of anti-histaminergic drugs in vertigo and motion sickness. Experimental Brain Research. 1995; 105 (1): 18–24.
16. Dutia M. B. Betahistine. Vestibular function and compensation: In Vitro Studies of Vestibular Function and Plasticity. Acta Oto-laryngologica. 2000; 120 (544): 11–14.
17. Takeda N., Morita M., Hasegawa S. et al. Neuropharmacology of motion sickness and emesis: a review. Acta Oto-laryngologica. 1993; 113 (sup. 501): 10–15.
18. Kamen C., Tejani M. A., Chandwani K. et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. European Journal of Pharmacology. 2014; 722: 172–179.
19. Шелтулин А. А., Белоусова И. Б. Современные прокинетики и их роль в лечении гастроэнтерологических заболеваний. Клиническая медицина. 2016; 94 (3): 178–182.
20. Johnston K. D., Lu Z., Rudd J. A. Looking beyond 5-HT₃ receptors: A review of the wider role of serotonin in the pharmacology of nausea and vomiting. European Journal of Pharmacology. 2014; 722, 13–25.
21. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer. 2000; 503 p.
22. Babin R. W., Balkany T. J., Fee W. E. Transdermal scopolamine in the treatment of acute vertigo. Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 1984; 93 (1): 25–27.
23. Wood C. D. Antimotion sickness and antiemetic drugs. Drugs. 1979; 17 (6): 471–9.
24. Salahudeen M. S., Duffull S. B., Nishitani P. S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. BMC Geriatrics. 2015; 15 (1): 1–14.
25. McCabe B. F., Sekitani T., Ryu J. H. Drug effects on postlabyrinthectomy nystagmus. Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 1973; 98 (5), 310–313.
26. Soto E., Vega R. Neuropharmacology of vestibular system disorders. Current Neuropharmacology. 2010; 8 (1), 26–40.
27. Huppert D., Strupp M., Mückter H., Brandt T. Which medication do I need to manage dizzy patients? Acta Oto-laryngologica. 2010; 131 (3), 228–241.
28. Левин О. С., Штудман Д. П. Неврология. Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2016. с. 200–215.
29. McClure J. A., Lycett P., Baskerville J. C. Diazepam as an antinotion sickness drug. Journal of Otolaryngology. 1982; 11 (4): 253–9.
30. Zajonc T. P., Roland P. S. Vertigo and motion sickness. Part II: Pharmacologic treatment. Ear, Nose & Throat Journal. 2006; 85 (1), 25–35.
31. Funderburk F. R., Griffiths R. R., McLeod D. R., George E. Relative abuse liability of lorazepam and diazepam: an evaluation in "recreational" drug users. Drug and Alcohol Dependence. 1988; 22 (3), 215–222.
32. Halmagyi M. Vertigo and vestibular disorders. In: Eadie M. J., editor. Drug therapy in neurology. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1992; 375–85.
33. Miller A. D., Leitch R. A. The area postrema and vomiting. Frontiers in Neuroendocrinology. 1994; 15 (4).
34. Barone J. A. Domperidone: a peripherally acting dopamine₂-receptor antagonist. Annals of Pharmacotherapy. 1999; 33 (4), 429–440.
35. Saberi A., Poursafaei S. H., Kazemnejad-Leili E. et al. Ondansetron or promethazine: Which one is better for the treatment of acute peripheral vertigo? American Journal of Otolaryngology. 2019; 40 (1): 10–15.
36. Redon C., Lopez C., Bernard-Demanze L. et al. Betahistine treatment improves the recovery of static symptoms in patients with unilateral vestibular loss. J Clin Pharmacol. 2011; 51(4):538–548.

Для цитирования: Масуева С.С., Замерград М.В. Принципы медикаментозного лечения острого вестибулярного головокружения. Медицинский алфавит. 2020 (11): 32–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-32-35>.

For citation: Masueva S. S., Zamergrad M. V. Drug treatment of acute vertigo. Medical alphabet. 2020; (11): 32–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-32-35>.





О. Д. Остроумова

Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (медикаментозной) депрессии



С. В. Батюкина

О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней²

С. В. Батюкина, ординатор II года кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

Е. Ю. Эбзеева, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

Н. А. Шаталова, ординатор II года кафедры терапии и полиморбидной патологии¹



Е. Ю. Эбзеева

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

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

Medications associated with development of drug-induced depression

O. D. Ostroumova, C. V. Batyukina, E. Yu. Ebzeeva, N. A. Shatalova

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russia

Резюме

Более 60% всех депрессивных синдромов составляет реактивная депрессия, возникающая в ответ на внутренние и внешние воздействия. Одним из вариантов реактивной депрессии является лекарственно-индуцированная (медикаментозная) или ятрогенная депрессия, которая является возможным побочным эффектом ряда лекарственных средств (ЛС). Депрессогенный эффект описывают как у психотропных, так и у соматотропных ЛС. Депрессии, возникающие при применении психотропных средств, чаще всего связаны с длительностью приема и большими дозами препарата. В ряду соматотропных препаратов, обладающих депрессогенным эффектом, чаще всего упоминаются некоторые антигипертензивные, антиаритмические, гиполипидемические ЛС, антибиотики, гормоны, противопаркинсонические, противоопухолевые ЛС. Лекарственно-индуцированные депрессии – одна из наиболее спорных проблем, в данной статье представлена систематизация имеющихся литературных данных о депрессии, ассоциированной с приемом различных ЛС.

Ключевые слова: депрессия, лекарственно-индуцированная депрессия, нежелательные лекарственные реакции.

Summary

More than 60% of all depressive syndromes are reactive depression, which occurs in response to internal and external influences. One of the variants of reactive depression is drug-induced (drug-induced) or iatrogenic depression, which is a possible side effect of a number of medications. Depressogenic effect is described in both psychotropic and somatotropic drugs. Depressions that occur when using psychotropic drugs are most often associated with the duration of administration and large doses of the drug. Some antihypertensive, antiarrhythmic, hypolipidemic drugs, antibiotics, hormones, antiparkinsonian drugs and antineoplastic agents are most often mentioned in the series of somatotropic drugs that have a depressogenic effect. Drug-induced depression is one of the most controversial issues. This article presents a systematization of available literature data on depression associated with taking various drugs.

Key words: depression, drug-induced depression, adverse drug reaction.

Депрессия является одним из наиболее распространенных психических заболеваний: ее частота в популяции в целом составляет около 17%, а у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, онкологические заболевания, – 85% [1]. Депрессия оказывает существенное влияние на качество жизни больных, их функциональный и когнитивный статус, и главное – ее наличие в ряде случаев ассоциируется с повышением риска смерти от всех причин [1].

Одной из многих причин депрессии может являться прием

некоторых лекарственных средств (ЛС), в таком случае ее называют лекарственно-индуцированной или медикаментозной [2]. Депрессия ассоциируется с приемом многих ЛС из разных фармакологических групп, включая антибактериальные препараты, препараты, применяемые для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой системы, кожных заболеваний, гормональные препараты, иммунологические ЛС, препараты для химиотерапии онкологических заболеваний [2], поэтому с данной неблагоприятной побочной реакцией (НПР) может

столкнуться врач любой специальности. К сожалению, эта проблема недостаточно широко освещена в медицинской литературе, поэтому имеет место недостаточная информированность практикующих врачей о возможности появления или усугубления симптомов депрессии на фоне применения различных ЛС, методах ее диагностики, лечения и профилактики.

Целью настоящего обзора является систематизация литературных данных о лекарственно-индуцированной депрессии, ассоциированной с приемом различных ЛС.

Препараты, влияющие на центральную нервную систему

С развитием лекарственно-индуцированной депрессии ассоциируется прием нескольких групп препаратов, влияющих на ЦНС, в том числе противоэпилептические препараты, бензодиазепины, физостигмин, триптаны, варениклин и некоторые другие.

Противоэпилептические (противосудорожные) ЛС. С одной стороны, многие противоэпилептические препараты могут ассоциироваться с развитием или усугублением депрессии, но с другой – они могут быть использованы для лечения и профилактики расстройств настроения [2]: так, соответствующие показания имеют вальпроевая кислота, карбамазепин и ламотриджин.

Литературные данные о развитии на фоне лечения противосудорожными препаратами лекарственно-индуцированной депрессии противоречивы, представлены в основном данными ретроспективных либо проспективных неконтролируемых исследований, очень немногие из имеющихся исследований являются плацебо-контролируемыми.

Частота депрессии у пациентов с эпилепсией очень высока (32–48%), так же как и смертность от суицида и распространенность суицидальных попыток (5–14%) [3]. Возможно, такая высокая частота расстройств настроения у данной категории больных может быть хотя бы частично связана с приемом противоэпилептических препаратов. Все противоэпилептические препараты, особенно при применении в высоких дозах, могут вызывать усталость, астению, слабость, которые могут имитировать депрессию [2]. Особого внимания заслуживают данные обзора 199 плацебо-контролируемых исследований 11 противоэпилептических препаратов (карбамазепин, фелбамат, габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, прегаблин, тиагабин, топирамат, вальпроат, зонисамид), свидетельствующие о том, что суицидальные идеи или суицидальное поведение выявлялись у 0,43% пациентов, принимающих противоэпилептические препараты, по сравнению с 0,22% больных в группе плацебо [4]. В данной работе относительный риск (ОР) появления суицидальных идей

или поведения у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты, составил 3,53 (95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,28–12,1) [4].

До настоящего времени не обнаружены свидетельства того, что распространенность лекарственно-индуцированной депрессии на фоне приема противоэпилептических препаратов выше в какой-либо возрастной группе либо у лиц определенного пола [2].

Данные о том, что прием какого-то конкретного представителя противоэпилептических ЛС ассоциирован с большим риском развития лекарственно-индуцированной депрессии, противоречивы [2]. Так, в крупном исследовании типа «случай – контроль» (44300 пациентов, когда-либо принимавших противоэпилептические ЛС) выявлен повышенный риск самоповреждения или суицидального поведения (ОР = 3,08; 95% ДИ: 1,22–7,77), ассоциированного с приемом ряда противоэпилептических препаратов (леветирацетам, топирамат, тиагабин), которые могут вызывать лекарственно-индуцированную депрессию, по сравнению с пациентами, которые в настоящее время подобных препаратов не принимают [5]. В то же время риск суицидального поведения или самоповреждений не был повышен у пациентов, получающих другие противоэпилептические ЛС, а также барбитураты. Ретроспективный анализ базы данных 2,15 млн военных ветеранов в возрасте старше 65 лет также показал, что прием противоэпилептических препаратов (габапентина, ламотриджина, леветирацетама, фенитоина, топирамата и вальпроевой кислоты) был ассоциирован с повышенным риском суицида или суицидального поведения (отношение шансов [ОШ] = 4,10, 95% ДИ: 3,85–6,63) [6]. В другом похожем исследовании (449269 ветеранов старше 65 лет), которым были назначены противоэпилептические ЛС, не обнаружено повышенного риска суицидального поведения, ассоциированного с их приемом, однако отмечена тенденция к увеличению риска развития суицидального поведения у пациентов, которые принимали леветирацетам или ламотриджин (ОШ = 10,2; 95% ДИ: 1–97) [7]. В то же время в крупном когортном исследовании, в котором приняли участие 8211 пациентов, по-

вышенного риска появления суицидальных идей, ассоциированных с приемом противоэпилептических ЛС, выявлено не было [8].

В проспективном исследовании 277 пациентов, получавших *тиагабин* или плацебо, которые добавляли к исходной противоэпилептической терапии, депрессия в группе тиагабина обнаружена у 3% пациентов [2–10]. В другом исследовании лечение *топираматом* ассоциировалось с впервые возникшей депрессией у 5–10% пациентов. Анализ объединенных данных исследований перампанела выявил один случай появления суицидальных мыслей; 2,4% пациентов, принимающих препарат в дозе 12 мг в сутки, сообщили о депрессии по сравнению с 1,6% пациентов, получавших плацебо (статистический анализ не проводился). Депрессия была отмечена у 4,0% пациентов, получавших леветирацетам, по сравнению с 2,0% больных, получавших плацебо. Прием леветирацетама был ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной депрессии в проспективных и ретроспективных исследованиях, различных сообщениях об отдельных клинических случаях или серии случаев. Вигабатрин-ассоциированная депрессия встречалась у 12,1% пациентов, по данным двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний (различия с плацебо статистически значимы; $p < 0,001$). В небольшом проспективном исследовании, в котором участвовали 23 пациента, страдающие психическими расстройствами, которым был назначен зонисамид, у одного развилось серьезное депрессивное расстройство. Имеется описание клинических случаев о развитии депрессии или усугублении ее симптомов на фоне приема *прегаблина* и *руфинамида* [2–10].

Также имеются публикации о развитии депрессии на фоне терапии *барбитуратами* [2–8]. Так, в одном поперечном исследовании установлено, что лечением *примидоном* было статистически значимо взаимосвязано с депрессией (ОШ = 4,089; 95% ДИ: 2,094–7,985) [2]. В этом исследовании депрессия отмечена у 70% пациентов, получавших примидон. В другом исследовании депрессия была выявлена

у 40%, получавших *фенобарбитал* [4]. Имеются сообщения о двух клинических случаях развития депрессии у пациентов с эпилепсией на фоне приема *фенитоина*, когда доза фенитоина была уменьшена или его прием был прекращен, симптомы самостоятельно разрешились [2–8].

В консенсусе Всемирной психиатрической ассоциации (World Psychiatric Association, WPA), секции психофармакологии, постулируется, что развитие депрессии на фоне приема противоэпилептических ЛС не является их класс-эффектом [9]. В другом консенсусном документе, представленном Международной лигой борьбы с эпилепсией (International League Against Epilepsy, ILAE), говорится о том, что развитие депрессии ассоциировано с приемом барбитуратов, тиагибина, топирамата, вигабатрина и зонисамида [10]. Эксперты также подчеркивают, что отказ от терапии противоэпилептическими препаратами для предотвращения развития депрессии недопустим и может привести к тяжелым последствиями, в том числе к смерти пациента.

Бензодиазепины. Депрессия часто упоминается как побочный эффект бензодиазепинов, как во время терапии препаратами данной группы, так и после их отмены [2, 11, 12]. Однако в рандомизированных контролируемых исследованиях депрессия на фоне лечения бензодиазепинами отмечалась весьма редко, повышенный риск депрессии, ассоциированный с приемом бензодиазепинов, выявлен в ряде обсервационных исследований, также имеются описания отдельных клинических случаев [2]. Так, в одном крупном когортном исследовании (8211 пациентов) первоначально была обнаружена взаимосвязь между приемом бензодиазепинов и появлением симптомов депрессии и суицидальных идей [8]. Но когда результаты были скорректированы на наличие психических расстройств в анамнезе, в том числе депрессии, взаимосвязь между приемом бензодиазепинов и суицидальными идеями оказалась статистически незначимой. В одном проспективном исследовании (2590 пациентов) выявлена ассоциация между депрессией и приемом бензодиазепинов на исходном визите [2, 11, 12]. В другом исследовании также обнаружен по-

вышенный риск развития депрессии у пациентов, которые принимали бензодиазепины или снотворные препараты, по сравнению с больными, которые не получали подобных ЛС (ОР = 1,66; 95% ДИ: 1,10–2,51) [2, 11, 12].

Антидепрессанты. Прием антидепрессантов ассоциирован с повышенным риском суицидального поведения у детей и лиц молодого возраста [13]. Так, анализ плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов с коротким периодом наблюдения, в который были включены данные более чем 4400 детей и подростков с различными психическими расстройствами, показал, что эти препараты повышают риск появления суицидальных мыслей, хотя ни одного случая самоубийства зарегистрировано не было. Еще в одном анализе результатов 295 краткосрочных плацебо-контролируемых исследований по применению антидепрессантов, в которых в общей сложности участвовали более 77 тысяч пациентов в возрасте 18–24 лет с различными психическими заболеваниями, выявлено, что на фоне лечения антидепрессантами частота суицидальных идей и поведения была больше на пять случаев на каждую тысячу пациентов по сравнению с теми, кто не получал терапию антидепрессантами. У пациентов в возрасте от 25 до 64 лет повышенного риска появления суицидальных идей не выявлено, а у больных в возрасте 65 лет и старше, напротив, частота депрессии была ниже на шесть случаев на каждую тысячу пролеченных больных [2]. Практически у всех антидепрессантов в инструкции имеется предупреждение о возможности появления суицидальных намерений. Однако следует учесть и тот факт, что суицидальные идеи является неотъемлемым симптомом у пациентов с большой депрессией.

Триптаны. В литературе имеется лишь одно опубликованное эпидемиологическое исследование, в котором сообщается о наличии ассоциации между приемом ЛС против мигрени, триптанов, с повышенным риском развития депрессии [12]. Авторы анализировали частоту депрессии у пациентов, получавших любой триптан, суматриптан или более липофильные препараты этого класса (наратриптан или золмитриптан). Депрессия была диагностирована у 23,2% из 1062 пациентов, получавших какой-

либо триптан перорально, в отличие от 16,8% из 18033 пациентов, не получавших терапии триптанами ($p < 0,001$). Не обнаружено статистически значимых различий в частоте депрессии на фоне приема суматриптана (4,2%) и на фоне терапии наратриптаном или золмитриптаном (3,9%; $p = 0,870$) [12].

Варениклин. В плацебо-контролируемых исследованиях, в которых в общей сложности приняли участие 4400 пациентов, прием варениклина ассоциировался с более высоким риском развития депрессии по сравнению с плацебо [13]. При этом следует учитывать тот факт, что наличие психических заболеваний и расстройств в анамнезе в этих исследованиях было критерием исключения, поэтому такие пациенты не принимали в них участие. Постмаркетинговый анализ системы отчетности о неблагоприятных событиях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) выявил увеличение риска суицидального и самоповреждающего поведения или депрессии, ассоциированных с лечением варениклином, по сравнению с никотин-заместительной терапией (ОР = 8,4; 95% ДИ: 6,8–10,4) [2]. Хотя отказ от курения может проводить к появлению симптомов отмены никотина, включая депрессию и возбуждение, по-видимому, существует повышенный риск возникновения этих симптомов на фоне приема именно варениклина, поскольку некоторые из этих случаев произошли тогда, когда пациенты еще продолжали курить [2].

В этой связи было специально проведено несколько крупных когортных исследований, чтобы помочь прояснить риски развития нежелательных побочных реакций (НПР), ассоциированных с приемом варениклина. Так, в крупном кросс-секционном исследовании базы данных 12 159 пациентов, которым был назначен варениклин, в ходе которого врачи первичной медицинской помощи заполняли специальные опросники для определения побочных эффектов, было 103 сообщения о депрессии, возникшей во время лечения данным препаратом (1%), однако в этом исследовании отсутствовала контрольная группа [14]. В ретроспективном

когортном исследовании базы данных Military Health System (почти 36 тысяч человек) не выявлено увеличения частоты депрессии, ассоциированной с приемом варениклина, по сравнению с никотин-заместительной терапией [2]. В другом когортном исследовании, проведенном в Великобритании, также не получены данные об увеличении частоты случаев самоповреждающего поведения, суицидальных мыслей или начала антидепрессантной терапии у пациентов, принимающих варениклин [2]. В новозеландском когортном исследовании (3415 пациентов, получавших варениклин) новые случаи депрессии или увеличение степени тяжести уже имевшейся депрессии отмечены в 2,98% случаев [15]. Еще в одном крупном ретроспективном когортном исследовании (164766 пациентов), напротив, обнаружено снижение риска развития новых случаев депрессии на фоне терапии варениклином [2].

Было проведено два проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (РКИ) варениклина [2]. В одном из них у 525 курильщиков с наличием депрессии либо в анамнезе, либо на визите включения в исследование ее частота на фоне приема варениклина была сопоставима с таковой в группе плацебо. В гораздо более масштабном втором РКИ ($n = 8144$) принимали участие пациенты как с наличием, так и отсутствием ранее существовавших психических расстройств, они были рандомизированы в группу лечения никотиновым пластырем, варениклином или бупропионом. И хотя в подгруппе больных с наличием психических расстройств в анамнезе наблюдалась статистически значимо большая частота неблагоприятных побочных эффектов, в том числе депрессии, чем в подгруппе пациентов без психических расстройств в анамнезе (5,8 против 2,1%; $p < 0,001$), статистически значимых различий между группами лечения как в целом, так и внутри каждой из подгрупп, выявлено не было [2].

В целом частота развития депрессии на фоне приема варениклина низкая (1–3%), тем не менее FDA потребовало внести предупреждения о возможном развитии депрессии в медицинскую инструкцию по применению этого препарата [2].

Другие ЛС, влияющие на ЦНС. Внутривенное введение *физостигмина*, антихолинэстеразного ЛС, здоровым добровольцам приводило к быстрому появлению симптомов депрессии [16]. Насколько результаты этого исследования можно экстраполировать на пациентов с миастенией, которые принимают физостигмин перорально, неизвестно. Применение *натрия оксibuтирата* также ассоциируется с повышенным риском развития депрессии, суицидальных идей и самоубийств согласно результатам контролируемых и неконтролируемых клинических исследований, а также согласно публикациям отдельных клинических случаев [45–47]. Так, в одном из открытых исследований депрессия была зарегистрирована у 10% пациентов, получавших натрия оксibuтират (период наблюдения 12 месяцев) [17]. Имеются сообщения о развитии или усугублении депрессии у 15% пациентов, которые лечились *тетрабеназином* в связи с различными гиперкинетическими двигательными нарушениями [18].

Гормональные средства и антагонисты гормонов

Распространенность лекарственно-индуцированной депрессии, ассоциированной с приемом гормональных препаратов, колеблется от 1 до 54% [2]. Со значительным риском развития депрессии, по-видимому, ассоциирован прием ЛС, оказывающих влияние на выработку половых стероидных гормонов – *агонистов гонадотропин-релизинг гормона* (ГнРГ) [2]. Агонисты ГнРГ вызывают глубокое гипозэстрогенное состояние, и их прием ассоциируется с выраженными депрессивными симптомами примерно у 50% пациентов [49–54].

В более ранних плацебо-контролируемых исследованиях на фоне лечения антиэстрогенным препаратом *тамоксифеном* не обнаружено увеличения риска развития депрессии по сравнению с плацебо [19], однако несколько опубликованных отчетов показывают, что депрессия может возникнуть у 15–20% пациентов с раком молочной железы, получающих терапию тамоксифеном, и что она часто упускается из виду или ошибочно расценивается как свя-

занная с самим заболеванием [20]. Однако в этих отчетах отсутствовали данные о ряде факторов, которые также могут повышать риск развития депрессии у онкологических больных, таких как последствия самого заболевания или НПР химиотерапии, поэтому частота развития депрессии на фоне приема тамоксифена может быть завышена. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Breast Cancer Prevention (P-1) Study of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [21], в котором 11064 женщины получали тамоксифен или плацебо в течение 5 лет, частота депрессии, согласно оценке по шкале опросника Центра эпидемиологических исследований депрессии (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D), была одинаковой в обеих группах в течение первых 36 месяцев наблюдения. Статистически значимо с наличием депрессии в обеих группах (тамоксифена и плацебо) было ассоциировано наличие факторов риска на визите включения, таких как депрессия в анамнезе, прием антидепрессантов в настоящее время или ранее, длительные периоды дисфорических расстройств (12 месяцев и более) [2].

В клинических испытаниях с депрессией был ассоциирован прием *ингибиторов ароматазы* (анастрозол, летрозол, эксеместан) [2]. В ретроспективном когортном исследовании базы данных Национального медицинского страхования на Тайване, в которой содержались данные 35586 выживших больных с раком молочной железы, получавших адьювантную терапию, за период наблюдения в среднем 6 лет депрессия была диагностирована у 3,67% больных [22]. Лечение тамоксифеном (скорректированное ОШ = 1,45; 95% ДИ: 1,11–1,91) и терапия ингибиторами ароматазы (ОШ = 1,36; 95% ДИ: 1,19–1,55) были идентифицированы как независимые факторы риска развития депрессивного расстройства.

Хотя депрессия является наиболее часто упоминаемой причиной прекращения терапии *оральными контрацептивами* (ОК), в литературе отсутствуют убедительные доказа-

тельства того факта, что прием ОК статистически значимо ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной депрессии. Так, в исследовании Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study показано, что у женщин, принимающих ОК, депрессия развивается с частотой 70 случаев на тысячу человеко-лет [2]. Это сопоставимо с частотой депрессивных расстройств у женщин, по данным эпидемиологических исследований [2]. Кроме того, частота депрессии у женщин, получавших низкие дозы эстрогенов (≤ 35 мкг), была аналогична таковой в контрольной группе, что также свидетельствует о том, что обычно используемые ОК, содержащие низкие дозы эстрогенов, не увеличивают риск развития депрессии.

Прием *финастерид*, конкурентного ингибитора 5- α -редуктазы, который ингибирует превращение тестостерона в дигидротестостерон, считается ассоциированным с развитием лекарственно-индуцированной депрессии, хотя ее распространенность окончательно не установлена [2]. В проспективном исследовании, в котором принимали участие 128 мужчин, получавших финастерид для лечения андрогенной алопеции, депрессивные симптомы были выявлены в течение первых 2 месяцев лечения согласно шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [23]. Однако у всех участников симптомы депрессии были выражены минимально. В другом исследовании типа «случай – контроль» установлено, что 61 больной, которые ранее использовали финастерид, и при этом у них отмечались выраженные побочные эффекты в виде различных нарушений сексуальной функции, имели также и более высокую частоту депрессии и суицидальных мыслей по сравнению с пациентами контрольной группы, не получавшими терапию финастеридом [24]. Так, депрессия, выявленная по шкале депрессии Бека, имела место у 75 % больных, принимавших финастерид, против 10 % пациентов из группы контроля, суицидальные мысли присутствовали в 44 и 3 % случаев соответственно. Однако развитие

депрессии могло быть обусловлено наличием побочных эффектов финастерид – ухудшением сексуальной функции.

Прием препаратов, оказывающих влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, также ассоциирован с развитием депрессии [2]. Так, прием *глюкокортикоидов* (ГКС) статистически значимо ассоциируется с развитием психиатрических побочных эффектов, включая депрессию, что подтверждается данными серий наблюдений, описаниями отдельных клинических случаев, результатами наблюдательных и контролируемых исследований [25–27]. Однако эти публикации не позволяют оценить распространенность лекарственно-индуцированной депрессии на фоне приема ГКС. В крупном наблюдательном исследовании Boston Collaborative Drug Surveillance Program [25] обнаружено, что тяжелые психиатрические симптомы, включая депрессию, у пациентов без психических заболеваний в анамнезе и которые принимали низкие дозы ГКС (менее 40 мг в сутки в преднизолоновом эквиваленте), были относительно редки (1,3 %). Однако частота встречаемости этих симптомов повышалась до 18 % у пациентов, принимавших ГКС в дозе более 80 мг в сутки (в преднизолоновом эквиваленте). В поперечном исследовании у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких выявлена статистически значимо более высокая частота депрессии в группе больных, принимавших ГКС, по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты [26]. А в проспективном когортном исследовании с коротким периодом наблюдения, в котором принимали участие пациенты, госпитализированные в стационар, прием ГКС был ассоциирован с трехкратным повышением риска возникновения депрессивных симптомов [27].

Иммуномодуляторы

Некоторые препараты, используемые в иммунотерапии и химиотерапии онкологических заболеваний, включая интерферон альфа (INF α), интерферон бета (INF β), ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

(ФНО- α) и интерлейкин, ассоциированы с развитием депрессии [2]. Кроме того, сообщалось, что вызывать депрессию может иммунодепрессант микофенолата мифтил [2]. В настоящее время доступны несколько рекомбинантных интерферонов альфа (рекомбинантный интерферон альфа-2а, рекомбинантный интерферон альфа-2б, интерферон альфа-n3, пегилированный интерферон альфа-2а, пэгинтерферон альфа-2б, интерферон альфакон-1 [интерферон consensus]), в литературе имеются сообщения о развитии депрессии на фоне лечения практически всеми ЛС из этой группы [28–31]. Было проведено несколько исследований, посвященных данному вопросу: взаимосвязь между развитием депрессии на фоне терапии различными интерферонами отмечена у 16–96 % больных [28–31]. И хотя ни одно из этих исследований не было плацебо-контролируемым, в большинстве из них для оценки депрессии использовались стандартизированные опросники. В одном исследовании изучался эффект интерферонов на развитие депрессии в зависимости от длительности лечения и было обнаружено уменьшение количества пациентов с депрессией после 6 месяцев терапии (8–33 %) по сравнению с первым месяцем после начала лечения (79–96 %; $p = 0,03$) [29].

В двух контролируемых исследованиях выявлен повышенный риск развития депрессии, ассоциированный с применением интерферона бета-1а, частота депрессии составила 20–33 % [2]. Однако в двух других исследованиях увеличения частоты депрессии на фоне лечения интерфероном бета-1а, по сравнению с плацебо, обнаружено не было [2]. Также не обнаружено различий в частоте развития депрессии между различными схемами назначения интерферона бета-1а [2].

В долгосрочном исследовании эффективности и безопасности терапии интерфероном бета-1b продемонстрирована более высокая частота депрессии, ассоциированной с приемом данного ЛС в дозе 8 млн МЕ по сравнению с плацебо в течение каждого

года лечения [32]. Два исследования были специально проведены с целью оценки частоты депрессии, ассоциированной с терапией интерфероном бета-1b. В одном из них депрессия выявлена у 13 % пациентов [33], а в другом отмечено снижение частоты депрессии в течение года наблюдения с 21,4 % (исходно) до 6,3 % через 12 месяцев [34]. В одном из исследований сравнивали частоту депрессии, оцениваемой по шкале Гамильтона и по шкале Бека, при двух разных схемах терапии интерфероном бета-1b (средняя продолжительность периода наблюдения – 65,6 месяца) – 30 мг внутримышечно раз в неделю и 8 мг подкожно через день, она составила 22 и 19 % соответственно ($p = 0,68$) [35]. В специально проведенном интернет-опросе 2457 пациентов с рассеянным склерозом риск депрессии у пациентов, принимавших интерферон бета-1b, был выше (ОР = 1,47; 95 % ДИ: 1,07–2,02) по сравнению с теми, кто не получал лечения данным препаратом [36].

Имеется ряд сообщений, что депрессию вызывают ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО). Опубликованы сообщения о новых случаях депрессии и суицидального поведения у пациентов, принимавших адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб и устекинумаб [2, 37, 38]. В одном небольшом исследовании, включавшем 16 пациентов с анкилозирующим спондилитом, число пациентов с депрессией, оцениваемой по госпитальной шкале тревоги и депрессии и шкале депрессии Бека, уменьшалось с увеличением продолжительности лечения препаратами данной группы [37]. В исследовании, в котором принимали участие 92 пациента с болезнью Крона, терапия инфликсимабом была ассоциирована со снижением частоты депрессии, оцениваемой по госпитальной шкале тревоги и депрессии [38].

Также имеются сообщения, что депрессию вызывает рекомбинантный интерлейкин-2 [2, 39, 40]. В двух исследованиях, в которых участвовали пациенты с метастатической карциномой, те больные, кому проводилась терапия рекомбинантным интерлейкином-2, имели значительно

большой риск развития депрессии по сравнению с теми, кто не получал данное лечение [39, 40].

Среди других препаратов, используемых для химиотерапии онкологических заболеваний, необходимо упомянуть винкристин, однако его взаимосвязь с лекарственно-индуцированной депрессией нуждается в уточнении [2]. В частности, имеется описание клинического случая пациента с острым миелобластным лейкозом, получавшего лечение винкристином 10 мг вместо 1 мг, который испытывал сильную депрессию с неконтролируемым плачем. Симптомы разрешились в течение 3 недель после снижения дозы до рекомендуемой [41].

Производные ретиноевой кислоты

В некоторых публикациях высказано предположение о наличии возможной связи между приемом *изотретиноина* и развитием депрессии. Опубликованы ряд сообщений, в которых была выявлена ассоциация между приемом изотретиноина и дебютом или усугублением депрессии, а также об исчезновении депрессивных симптомов после прекращения приема препарата [42, 43], однако никаких РКИ не проводилось. Результаты ретроспективных исследований противоречивы: в некоторых обнаружено увеличение риска депрессии на фоне приема изотретиноина (ОР = 2,68; 95 % ДИ: 1,10–6,48), в других подобной взаимосвязи не выявлено [44, 45]. В литературе имеются результаты нескольких проспективных исследований, в которых для выявления депрессии использовались различные шкалы, в этих исследованиях принимали участие от 33 до 126 пациентов, их результаты также противоречивы [2, 46, 47]: в некоторых выявлено ухудшение по соответствующим шкалам, в других статистически значимых изменений не отмечено, наконец в ряде исследований, напротив, продемонстрировано статистически значимое улучшение анализируемых показателей, свидетельствующих об улучшении настроения. Было проведено также четыре проспективных контролируемых исследования по сравнению

изотретиноина с другими ЛС, в них также не обнаружено статистически значимых различий в частоте развития депрессии на фоне терапии изотретиноином и при использовании альтернативных схем лечения [2].

Несмотря на отсутствие убедительных литературных данных, в инструкции к препарату изотретиноин содержится предупреждение о возможности развития депрессии и других психоневрологических симптомов.

Антибактериальные препараты

Неблагоприятные психиатрические побочные эффекты были зарегистрированы на фоне приема большинства антибиотиков, но все они считаются относительно редкими явлениями [2]. Имеются сообщения о развитии депрессии у пациентов, принимающих фторхинолоны, противотуберкулезные препараты цикloserин и этионамид, а также противомалярийный препарат мефлохин [48]. Однако эти данные получены из сообщений об отдельных клинических случаях, а общая распространенность лекарственно-индуцированной депрессии на фоне приема антибактериальных препаратов в настоящее время неизвестна.

Противовирусные ЛС

С развитием лекарственно-индуцированной депрессии ассоциируется также прием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов протеаз [2]. Считается, что наибольший риск развития медикаментозной депрессии связан с терапией представителя ННИОТ эфавиренза. Так, у более чем тысячи пациентов, получавших эфавиренз в клинических испытаниях в среднем в течение 1,6 года, тяжелая депрессия отмечалась с частотой 1,6 %, а суицидальные мысли возникали у 0,6 % пациентов [2]. Риск депрессии и суицидальных мыслей увеличивался до 2,0 % у пациентов с психическими расстройствами в анамнезе. Однако в нескольких проспективных исследованиях повышенного риска развития депрессии, ассоциированного с лечением эфавирензом, выявлено не было. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании (пе-

риод наблюдения 48 недель), в котором пациенты получали ингибиторы протеаз или эфавирензсодержащие препараты один раз в день, не выявлено различий в риске развития депрессии в исследуемых группах [2]. В крупном когортном исследовании, в котором принимали участие пациенты с недавно выявленным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), также не обнаружено повышенной частоты возникновения депрессии на фоне комплексной терапии, включавшей в том числе и эфавиренц [49]. Истинную частоту эфавиренц-ассоциированной депрессии установить очень сложно, поскольку пациенты принимали одновременно и другие ЛС. В литературе имеется описание клинических случаев развития депрессии на фоне лечения другими ННИОТ (в частности, абакавиром) и ингибиторами протеаз (индинавир и др.) [2, 50–52].

Препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

β-блокаторы. Одно из самых часто обсуждаемых, но спорных утверждений касается взаимосвязи развития лекарственно-индуцированной депрессии с приемом β -адреноблокаторов (БАБ). Первое сообщение на эту тему датируется 1967 годом: из 89 пациентов, лечившихся пропранололом, у 30% (27 человек) развилась депрессия, двое из этих 27 больных покончили с собой, еще двум другим потребовалось назначение антидепрессантов [2]. К настоящему времени опубликованы многочисленные сообщения об отдельных случаях развития депрессии на фоне приема БАБ, результаты нескольких РКИ [137–141] и эпидемиологических исследований, в которых выявлена ассоциация между развитием депрессии и приемом БАБ, однако в проспективных исследованиях подобная взаимосвязь не была обнаружена [2, 53–57].

J. J. Steffensmeier *et al.* [58] провели специальный обзор литературных источников и установили, что лекарственно-индуцированная депрессия на фоне приема БАБ проявлялась вскоре после увеличения дозы и, наоборот, симптомы депрессии исчезали, когда доза БАБ была

уменьшена. Наиболее часто с развитием лекарственно-индуцированной депрессии был ассоциирован прием высоколипофильного БАБ пропранолола; его высокая липофильность, по мнению авторов, могла способствовать проникновению препарата в ЦНС и развитию соответствующих НПР со стороны ЦНС.

Считается, что при оценке риска развития НПР на фоне приема БАБ, в том числе депрессии, необходимо учитывать степень селективности и липофильность препаратов данного класса [59]. Так, высокой липофильностью обладают пропранолол, карведилол и буциндолол [59]. Большая липофильность позволяет лучше проникать через гематоэнцефалический барьер, что, как предполагается, может обуславливать больший риск развития лекарственно-индуцированной депрессии. Пропранолол, надолол, тимолол и пиндолол – это неселективные БАБ, демонстрирующие одинаковое сродство как к β_1 -, так и к β_2 -рецепторам, тогда как, например, метопролол обладает большей селективностью в отношении β_1 -рецепторов. По сравнению с селективными БАБ у неселективных более широк спектр внекардиальных проявлений, однако в настоящее время данных контролируемых исследований недостаточно, чтобы подтвердить связь β_1 -селективности с повышенным риском развития лекарственно-индуцированной депрессии.

Следовательно, данные о взаимосвязи приема β -блокаторов с риском развития депрессии противоречивы. Тем не менее нельзя исключить, что у отдельных пациентов симптомы депрессии могут возникнуть или усугубиться на фоне лечения препаратами этой группы. Чтобы свести риск к минимуму, необходимо отдавать предпочтение современным представителям класса БАБ, обладающим умеренной липофильностью и высокой селективностью.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК). Имеются две публикации с описанием серии случаев (в общей сложности шесть пациентов), в которых прослеживается связь развития депрессии с назначением нифедипина [60, 61]. У двух пациентов (по одному в каждой публикации)

при этом оказалась неэффективна терапия антидепрессантом нортритилином, и у всех шести пациентов симптомы депрессии исчезли после прекращения терапии нифедипином. Применяя алгоритм Наранжо к этим случаям, мы получили бы суммарное количество баллов по этой шкале, равное пяти, что предполагает вероятную причинно-следственную связь. Имеются также описание случаев развития лекарственно-индуцированной депрессии на фоне терапии дилтиаземом и верапамилом [62, 63].

Кроме того, в одном исследовании, в котором изучали частоту самоубийств при применении различных сердечно-сосудистых препаратов, в котором приняли участие около 3400 больных, из которых 18,2% принимали БКК, после статистической корректировки показателей было обнаружено, что среди различных классов ЛС, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, только БКК имели статистически значимую положительную взаимосвязь с возникновением суицидального поведения (то есть повышенный риск самоубийства) [64]. Авторы рассчитали, что при лечении БКК абсолютный риск составляет 1,1 самоубийства на тысячу человеко-лет.

В то же время N. R. Dunn *et al.* [65] в контролируемом исследовании не обнаружили никаких симптомов депрессии у пациентов, получавших в амбулаторных условиях дилтиазем и нифедипин, по сравнению с больными, которые не получали эти препараты, срок наблюдения в этом исследовании составил 5 лет.

Следовательно, учитывая различия в методологии и противоречивые результаты имеющихся литературных данных, доказательства того, что БКК вызывают лекарственно-индуцированную депрессию, весьма ограничены.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В настоящее время существуют лишь единичные исследования о возможной взаимосвязи депрессии с приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Так, J. Hallas [65] обнаружил статистически значимую связь между использованием иАПФ и назначением антидепрессантов. В то же время в цити-

руемом выше крупном исследовании (3 400 больных) назначение иАПФ не было взаимосвязано с увеличением риска суицидального поведения [64].

В литературе имеется описание клинического случая развития депрессии и попытки самоубийства у 43-летней пациентки, лечившейся блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) валсартаном [66]. Пациентка также принимала БАБ атенолол и диуретик гидрохлортиазид, причем прием валсартана и гидрохлортиазида был начат за 4 недели до попытки самоубийства. После прекращения приема валсартана и гидрохлортиазида симптомы депрессии исчезли.

Другие антигипертензивные препараты. Хотя имеются описания отдельных клинических случаев возникновения симптомов депрессии на фоне лечения клонидином, в крупных клинических исследованиях подобная взаимосвязь не была выявлена, а их результаты свидетельствуют о том, что распространенность депрессии у пациентов, лечившихся клонидином, была такой же, что и в популяции в целом [67].

Дигоксин. Имеются литературные данные, в том числе небольшие проспективные исследования, что с развитием лекарственно-индуцированной депрессии ассоциирован прием дигоксина. Так, L. A. Palinkas *et al.* [68] сообщили, что у пожилых женщин, принимавших дигоксин, чаще выявлялись значимые симптомы депрессии, чем у пациенток, которые его не получали (10,5 и 6,5% соответственно), хотя эти различия оказались статистически незначимыми. В другом исследовании, в котором принимали участие 335 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, терапия дигоксином была ассоциирована с повышенным риском развития депрессии через 3–4 месяца после начала приема данного препарата [69].

ЛС, применяемые для лечения заболеваний органов дыхания

Ингибиторы лейкотриенов. Имеется описание нескольких десятков случаев развития лекарственно-индуцированной депрессии на фоне терапии ингибиторами лейкотриенов. Несмотря на это, остаются определенные сомнения в том, что ЛС данного

класса могут вызывать депрессию, поскольку пациенты получали одновременно и другие ЛС, в том числе кортикостероиды.

J. T. Holbrook и R. Harik-Khan [70] проанализировали результаты трех РКИ, в которых в общей сложности приняли участие почти 1,5 тысячи пациентов с бронхиальной астмой, 536 из которых лечились антилейкотриеновым препаратом монтелукастом. В этих исследованиях по опросникам качества жизни оценивалось эмоциональное благополучие пациентов. Хотя в данном случае имеет место явное методологическое ограничение, поскольку опросники качества жизни не могут рассматриваться в качестве эквивалента специальных шкал оценки депрессии, тем не менее результаты анализа заслуживают внимания, и они свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния монтелукаста на эмоциональное благополучие больных.

Ведение пациентов с лекарственно-индуцированной депрессией

Учитывая значимое влияние депрессии на качество жизни пациентов, их приверженность к лечению и в ряде случаев на смертность, необходимо как можно более раннее выявление ее симптомов с целью их своевременной коррекции [2]. Симптомы лекарственно-индуцированной депрессии сходны с теми, которые наблюдаются у пациентов с другими типами депрессии [1, 2], поэтому ключевым моментом в постановке диагноза лекарственно-индуцированной депрессии является наличие временной связи между развитием депрессивных симптомов и применением конкретного ЛС: на фоне приема большинства ЛС симптомы лекарственно-индуцированной депрессии обычно появляются на первой неделе лечения [2].

Следует помнить, что диагноз лекарственно-индуцированной депрессии – это диагноз-исключение, поэтому для его постановки необходимо исключить другие заболевания и состояния, которые являются причиной депрессии [1, 2]: эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз и др.), инфекции, анемию, системные

заболевания соединительной ткани, эпилепсию, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, онкологические.

Больным с легкими и умеренными симптомами депрессии может быть полезна психотерапия, при более тяжелых и (или) стойких депрессивных симптомах следует рассмотреть вопрос об отмене препарата, с приемом которого ассоциируется развитие лекарственно-индуцированной депрессии, с заменой на другое ЛС, обладающее низким риском развития подобной НПР, или снижением его дозы, также представляется целесообразным инициировать терапию антидепрессантами [2]. Каких-то специальных схем терапии антидепрессантами для лечения лекарственно-индуцированной депрессии не существует, обычно их используют в стандартных дозах согласно инструкции по медицинскому применению.

Для профилактики лекарственно-индуцированной депрессии необходимо прежде всего оценить наличие у пациента депрессивных эпизодов на момент инициации фармакотерапии или в анамнезе, также следует учесть потенциальные побочные эффекты предполагаемого к назначению ЛС (известное или предполагаемое наличие депрессии как НПР), при прочих равных условиях следует выбирать препараты с минимальным риском развития расстройств настроения [2]. В некоторых случаях может оказаться полезным превентивное назначение антидепрессантов [2], однако такой подход нуждается в уточнении его эффективности и безопасности в специально спланированных РКИ.

Заключение

На основании обзора литературных данных очевидно, что развитие лекарственно-индуцированной депрессии возможно при приеме большого количества ЛС из разных групп, что требует от врача четкого представления обо всех ЛС, назначенных пациенту, и о депрессии как возможном их побочном эффекте. При возникновении депрессивного расстройства необходимо своевременно подтвердить либо исключить

диагноз медикаментозной депрессии, обращая внимание на признаки повышенной чувствительности к медикаментам в анамнезе, а также на временное соотношение между назначением лекарственных препаратов и началом депрессии. Если у врача остаются диагностические сомнения, целесообразно сменить медикамент на сходный по спектру соматотропного действия, но без предполагаемого депрессогенного эффекта. Однако нельзя считать оправданной тактику избегания назначения, вопреки клиническим показаниям, того или иного препарата, причисляемого к депрессогенным. Во всех случаях практикующий врач должен быть осведомлен о наличии подобного побочного эффекта назначаемого ЛС и оценить соотношение пользы и риска для пациента. Повышение информированности врачей разных специальностей о лекарственно-индуцированных заболеваниях и, в частности, о медикаментозной депрессии, несомненно, является одним из важных аспектов их профилактики.

Список литературы

1. Психические расстройства в клинической практике. / [А.Б. Смулевич и др.]; под ред. А.Б. Смулевича. – Москва: МЕДпресс-информ, 2011. – 719 с.: ил., табл.; 22 см.; ISBN 978–5–98322–756–9.
2. Tisdale J.E., Miller D. A. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management, 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.
3. Jones J.E., Hermann B. P., Barry J. J., Gilliam F. G., Kanner A. M., Meador K. J. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2003; 4 (Suppl. 3): S31–S38. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.08.019>.
4. US Food and Drug Administration. Antiepileptic drugs and suicidality. <https://doi.org/10.1177/0269881112440514>
5. Andersohn F., Schade R., Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology*. 2011; 75: 335–340. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ea157e>.
6. Van Cott A. C., Cramer J. A., Copeland L. A., Zeber J. E., Steinman M. A., Dersh J. J., Glickman M. E., Mortensen E. M., Amuan M. E., Pugh M. J. Suicide-related behaviors in older patients with new antiepileptic drug use: data from the VA hospital system. *BMC Medicine*. 2010; 8: 4. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-4>.
7. Pugh M. J., Copeland L. A., Zeber J. E., Wang C. P., Amuan M. E., Mortensen E. M., Tabares J. V., Van Cott A. C., Cooper T. L., Cramer J. A. Antiepileptic drug monotherapy exposure and suicide-related behavior in older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60 (11): 2042–2047. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04207.x>.
8. Rissanen I., Jaaskelainen E., Isohanni M., Koponen H., Anskorpi H., Miettinen J. Use of antiepileptic or benzodiazepine medication and suicidal ideation – The Northern Finland Birth Cohort 1966. *Epilepsy Behav*. 2015; 46: 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.001>.
9. Fountoulakis K.N., Gonda X., Baghai T.C., Baldwin D.S., Bauer M., Blier P., Gattaz W., Hasler G., Möller H. J., Tandon R., Vieta E., Kasper S. Report of the WPA section of pharmacopsychiatry on the relationship

of antiepileptic drugs with suicidality in epilepsy. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2015; 19 (3): 158–167. <https://doi.org/10.3109/13651501.2014.1000930>.

10. Mula M., Kanner A. M., Schmitz B., Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 199–203. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x.
11. Hall R.C., Zisook S. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol*. 1981; 11: 99S–104S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01844.x>.
12. Tsai M.L., Huang C.N., Lai Y.R., Chang H.R., Chiou J.Y. The effect of benzodiazepine and nonbenzodiazepine prescriptions for diabetes mellitus type 2 in elderly Taiwanese with depressive symptoms. *Psychogeriatrics*. 2016; 16 (2): 93–101. <https://doi.org/10.1111/psyg.12126>.
13. Hamad T. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality: review and evaluation of clinical data. <http://www.fda.gov/ohrtms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-10-TAB08-Hammads-Review.pdf> (accessed 2020 Apr 19).
14. Buggy Y., Cornelius V., Fozz C., Kasliwal R., Layton D., Shakir S. A. Neuropsychiatric events with varenicline: a modified prescription-event monitoring study in general practice in England. *Drug Saf*. 2013; 36 (7): 521–531. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0046-6>.
15. Harrison-Woolych M., Ashton J. Psychiatric adverse events associated with varenicline: an intensive postmarketing prospective cohort study in New Zealand. *Drug Saf*. 2011; 34 (9): 763–772. <https://doi.org/10.2165/11594450-000000000-00000>.
16. Risch S.C., Cohen R.M., Janowsky D.S., Kalin N.H., Sitaram N., Gillin J.C., Murphy D.L. Physostigmine induction of depressive symptomatology in normal human subjects. *Psychiatry Res*. 1981; 4 (1): 89–94. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(81\)90012-3](https://doi.org/10.1016/0165-1781(81)90012-3).
17. Xyrem Study Group. A 12-month, open-label, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep*. 2003; 26: 31–5. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.1.31>.
18. Kenney C., Hunter C., Mejia N., Jankovic J. Is history of depression a contraindication to treatment with tetrabenazine? *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29: 259–264. <https://doi.org/10.1097/01.WNF.0000228369.25593.35>.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*. 1992; 339: 71–85.
20. Shariff S., Cumming C. E., Lees A., Handman M., Cumming D. C. Mood disorder in women with early breast cancer taking tamoxifen, an estradiol receptor antagonist. An expected or unexpected effect? *Ann N Y Acad Sci*. 1995; 761: 365–368. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb31394.x>.
21. Day R., Ganz P. A., Costantino J. P., Cronin W. M., Wickerham D. L., Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (9): 2659–2669. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.9.2659>.
22. Chang C.H., Chen S. J., Liu C. Y. Adjuvant treatments of breast cancer increase the risk of depressive disorders: A population-based study. *Journal of Affective Disorders*. 2015; 182: 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.027>.
23. Rahimi-Ardabili B., Pourandarjani R., Habibollahi P., Muallel A. Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Chx Pharmacol*. 2006; 6: 7. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6904-6-7>.
24. Irwig M. S. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73 (9): 1220–2223. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m07887>.
25. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol Ther*. 1972; 13: 694–698. <https://doi.org/10.1002/cpt1972135part1694>.
26. Giff A.G., Wood R. M., Cahill C. A. Depression, somatization, and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Srs Stud*. 1989; 26: 281–286. [https://doi.org/10.1016/0020-7489\(89\)90009-6](https://doi.org/10.1016/0020-7489(89)90009-6).
27. Patten S.B., Williams J. V., Love E. J. Self-reported depressive symptoms in association with medication exposures among medical inpatients: a cross-sectional study. *Can J Psychiatry*. 1995; 40 (5): 264–269.

28. Schaefer M., Schmidt F., Folwaczny C., Lorenz R., Martin G., Schindlbeck N., Heldwein W., Soyka M., Grunze H., Koenig A., Loeschke K. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology*. 2003; 37 (2): 443–451. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50031>.
29. Maes M., Bonaccorso S., Marino V., Puzella A., Pasquini M., Biondi M., Arfimi M., Almerighi C., Meltzer H. Treatment with interferon-alpha (IFN alpha) of hepatitis C patients induces lower serum dipeptidyl peptidase IV activity, which is related to IFN alpha-induced depressive and anxiety symptoms and immune activation. *Mol Psychiatry*. 2001; 6: 475–480. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000872>.
30. Quarantini L.C., Bressan R. A., Galvão A., Batista-Neves S., Paraná R., Miranda-Scippa A. Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon- α retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients. *Liver Int*. 2007; 27: 1098–1102. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01532.x>.
31. Lotrich F.E., Rabinovitz M., Gironda P., Pollock B. G. Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res*. 2007; 63 (2): 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.05.013>.
32. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*. 1995; 45: 1277–1285.
33. Neilley LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. *Neurology*. 1996; 46: 552–554. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.552>.
34. Feinstein A., O'Connor P., Feinstein K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression: a prospective investigation. *Neurol*. 2002; 249: 815–820. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-0725-0>.
35. Durelli L., Verdun E., Barbero P., Bergui M., Versino E., Ghezzi A., Montanari E., Zaffaroni M.; Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002; 359: 1453–1460. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08430-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08430-1).
36. Taylor K.L., Hadgkiss E. J., Jelinek G. A., Weiland T. J., Pereira N. G., Marck C. H., van der Meer D. M. Lifestyle factors, demographics, and medications associated with depression risk in an international sample of people with multiple sclerosis. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 327. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0327-3>.
37. Ertenli I., Ozer S., Kiraz S., Apras S. B., Akdogan A., Karadag O., Calguneri M., Kalyoncu I. Infliximab, a TNF- α antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 323–330. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1616-x>.
38. Iglesias M., Barreiro de Acosta M., Vázquez I., Figueiras A., Nieto L., Lorenzo A., Domínguez-Muñoz J. E. Psychological impact of Crohn's disease on patients in remission: anxiety and depression risks. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009; 101: 249–257. <https://doi.org/10.1130-0108/2009/101/4/249-257>.
39. Capuron L., Ravaut A., Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2143–2151. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.10.2143>.
40. Capuron L., Ravaut A., Gualde N., Bosmans E., Dantzer R., Maes M., Neveu P. J. Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2001; 26 (8): 797–808. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00030-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00030-0).
41. Yoffe G., Rice L., Alfrey C. P. Jr., Hattig R. A. Depressive reaction to vincristine overdose. *Clin Lab Haematol*. 1986; 8 (1): 80–81.
42. Hanson N., Leachman S. Safety issues in isotretinoin therapy. *Semin Cutan Med Surg*. 2001; 20: 166–183. <https://doi.org/10.1053/sder.2001.28209>.
43. Wysowski D.K., Pitts M., Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 515–519. <https://doi.org/10.1067/jmjd.2001.117730>.
44. Azoulay L., Blais L., Koren G., LeLorier J., Bérard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 526–532. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0403>.

45. Jick S.S., Kremers H.M., Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 1231–1236. <https://doi.org/10.1001/archderm.136.10.1231>.
46. Alzoubi K.H., Khabour O.F., Hassan R.E., Qarqaz F., Al-Azzam S., Mhaidat N. The effect of genetic polymorphisms of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013; 51: 631–640. <https://doi.org/10.5414/CP201874>.
47. Nevalova Z., Dvorakova D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol.* 2013; 52 (2): 163–168. <https://doi.org/10.1111/ij.1365-4632.2011.05334.x>.
48. Sternbach H., State R. Antibiotics: neuropsychiatric effects and psychotropic interactions. *Harv Rev Psychiatry.* 1997; 5: 214–226. <https://doi.org/10.3109/10673229709000304>.
49. Gutiérrez F., García L., Padilla S., Alvarez D., Moreno S., Navarro G., Gómez-Sirvent J., Vidal F., Asensi V., Masiá M., CoRis. Risk of clinically significant depression in HIV-infected patients: effect of antiretroviral drugs. *HIV Med.* 2014; 15: 213–223. <https://doi.org/10.1111/hiv.12104>.
50. Clifford D.B., Evans S., Yang Y., Acosta E.P., Ribaudo H., Gulick R.M., A5097s Study Team. Long-term impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals (ACTG 5097s). *HIV Clin Trials.* 2009; 10: 343–355. <https://doi.org/10.1310/hct1006-343>.
51. Wise M.E.J., Mistry K., Reid S. Neuropsychiatric complications of nevirapine treatment. *BMJ.* 2002; 324: 879. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7342.879>.
52. Harry T.C., Matthews M., Salvary I. Indinavir use: associated reversible hair loss and mood disturbance. *Int J STD AIDS.* 2000; 11: 474–476. <https://doi.org/10.1258/0956462001916146>.
53. Thiessen B.Q., Wallace S.M., Blackburn J.L., Wilson T.W., Bergman U. Increased prescribing of antidepressants subsequent to beta-blocker therapy. *Arch Intern Med.* 1990; 150 (11): 2286–2290.
54. Hansteen V., Møinichen E., Lorentsen E., Andersen A., Strøm O., Sjøland K., Dyrbekk D., Refsum A.M., Tromsdal A., Knudsen K., Eika C., Bakken J. Jr., Smith P., Hoff P. I. One year's treatment with propranolol after myocardial infarction: preliminary report of Norwegian multicentre trial. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 284 (6310): 155–160. <https://doi.org/10.1136/bmj.284.6310.155>.
55. Pérez-Stable E.J., Halliday R., Gardiner P.S., Baron R.B., Hauck W.W., Acree M., Coates T.J. The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension. *Am J Med.* 2000; 108 (5): 359–365. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00304](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00304).
56. Julian D., Prescott R.J., Jackson F.S., Szekely P. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet.* 1982; 1: 1142–1147. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)92255](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)92255).
57. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., Colucci W.S., Fowler M.B., Gilbert E.M., Shusterman N.H. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334 (21): 1349–1355. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>.
58. Steffensmeier JJ1, Ernst ME, Kelly M, Hartz AJ. Do randomized controlled trials always trump case reports? A second look at propranolol and depression. *Pharmacotherapy.* 2006; 26 (2): 162–167. <https://doi.org/10.1592/phco.26.2.162>.
59. Rogers D., Pies R. General medical with depression drugs associated. *Psychiatry (Edgmont).* 2008; 5 (12): 28–41.
60. Hullett F.J., Potkin S.G., Levy A.B., Ciasca R. Depression associated with nifedipine-induced calcium channel blockade. *Am J Psychiatry.* 1988; 145 (10): 1277–1279. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.10.1277>.
61. Patalia A.H., Rathod N.R., Gandhi R.R., Gohel D.R., Oza Y.K. Depression—an adverse event with nifedipine. *J Assoc Physicians India.* 2002; 50: 1432–1434.
62. Biriell C., McEwen J., Sanz E. Depression associated with diltiazem. *BMJ.* 1989; 299 (6702): 796. DOI: 10.1136/bmj.299.6702.796.
63. Dassylva B. Verapamil may cause depression. *Can J Psychiatry.* 1993; 38 (4): 299–300. <https://doi.org/10.1177/070674379303800420>.
64. Lindberg G., Bingefors K., Ranstam J., Råstam L., Melander A. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in population based cohort study. *BMJ.* 1998; 316 (7133): 741–745. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7133.741>.
65. Dunn N.R., Freemantle S.N., Mann R.D. Cohort study on calcium channel blockers, other cardiovascular agents, and the prevalence of depression. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48 (2): 230–233. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00982.x>.
66. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology.* 1996; 7 (5): 478–484.
67. Ullrich H., Passenberg P., Agelink M.W. Episodes of depression with attempted suicide after taking valsartan with hydrochlorothiazide. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003; 128 (48): 2534–2536. <https://doi.org/10.1055/s-2003-44949>.
68. Raffos J., Bauer G.E., Lewis R.G., Stokes G.S., Mitchell A.S., Young A.A., MacLachlan I., Chir B. Clonidine in the treatment of severe hypertension. *Med J Aust.* 1973; 1: 786–793. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1973.tb110692.x>.
69. Palinkas L.A., Wingard D.L., Barrett-Connor E. Chronic illness and depressive symptoms in the elderly: a population-based study. *J Clin Epidemiol.* 1990; 43: 1131–1141. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(90\)90014-g](https://doi.org/10.1016/0895-4356(90)90014-g).
70. Schleifer S.J., Slater W.R., Macari-Hinson M.M., Coyle D.A., Kahn M., Zucker H.D., Gorlin R. Digitalis and beta-blocking agents: effects on depression following myocardial infarction. *Am Heart J.* 1991; 121 (5): 1397–1402. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90144-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90144-7).
71. Holbrook J.T., Harik-Khan R. Montelukast and emotional well-being as a marker for depression: results from 3 randomized, double-masked clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (4): 828–829. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.07.012>.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Батюкина С.В., Эбзеева Е.Ю., Шаталова Н.А. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (медикаментозной) депрессии. Медицинский алфавит. 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>.

For citation: Ostroumova O.D., Batyukina C.V., Ebzeeva E. Yu., Shatalova N.A. Medications associated with development of drug-induced depression. *Medical alphabet.* 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>.



ПЕТЕРБУРГСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ

15–17
ОКТАБРЯ
2020

ПЕРЕСТРОЙКА · МОДЕРНИЗАЦИЯ · ФОРМАТИРОВАНИЕ · ЗАГРУЗКА

ВЫСТАВКА

**МЕДИЦИНСКАЯ
ИНДУСТРИЯ**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ
**СОВРЕМЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ ОДЕЖДА**

**МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ
ЯРМАРКА ТОВАРОВ
И УСЛУГ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ**

КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
ЭКСПОФОРУМ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64/1

PMFZ.EXPOFORUM.RU

**КОНГРЕССНАЯ
ПРОГРАММА**

ФЕСТИВАЛЬ ЗДОРОВЬЯ
**ЗДОРОВО БЫТЬ
ЗДОРОВЫМ!**

**КОНКУРС
ИННОВАЦИОННЫХ
РЕШЕНИЙ ДЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

12+

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T при ишемическом инсульте в молодом возрасте

О. В. Цыганенко, врач-невролог¹

Л. И. Волкова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики²

А. М. Алашеев, к.м.н., зав. неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения¹

¹ГАОУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

²ГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase C 677T in ischemic stroke at young age

O. V. Tsyganenko, L. I. Volkova, A. M. Alashev

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ural State Medical University; Yekaterinburg, Russia

Резюме

Количество лиц с ишемическим инсультом в молодом возрасте в настоящее время увеличивается. Одним из независимых факторов риска признается гипергомоцистеинемия, которая может быть вызвана генетическими нарушениями. Цель исследования: анализ распространенности полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы C 677T, определение уровня гомоцистеина среди лиц с ишемическим инсультом в молодом возрасте и у лиц без инсульта. Материалы и методы. Проанализированы данные 141 пациента молодого возраста с ишемическим инсультом, включая 30 человек с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта, 35 – с кардиоэмболическим, 36 – с лакунарным и 40 – с криптогенным подтипами инсульта. Контрольная группа включала 40 человек молодого возраста, не имевших инсульт в анамнезе. Результаты. Частота полиморфизма MTHFR C 677T (ОШ = 6,7; 95% ДИ: 1,20–37,45; $p = 0,027$), аллеля T (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,10–4,74; $p = 0,028$) и уровень гомоцистеина ($p = 0,04$) достоверно выше у молодых лиц с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт в молодом возрасте, MTHFR C 677T, атеротромботический инсульт.

Summary

Number of young people with ischemic stroke increases at the present. One of independent risk factors of stroke is hyperhomocysteinemia, which can be caused by genetic disorders. Objective: to analyze frequency of gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase C 677T and level of homocysteine among patients with stroke and people without one. Materials and methods. Data of 141 young patients with ischemic stroke, including 30 people with atherothrombotic stroke, 35 with cardioembolic, 36 with lacunar and 40 ones with cryptogenic stroke were analyzed. The control group included 40 young patients without stroke. Results. The frequency of polymorphism MTHFR C 677T (OR = 6,7; 95% CI: 1,20–37,45; $p = 0,027$), allele T (OR = 2,29; 95% CI: 1,10–4,74; $p = 0,028$) and the level of homocysteine are higher among stroke patients.

Key words: young ischemic stroke, MTHFR C 677T, atherothrombotic stroke.

Введение

За последнее десятилетие в мире среди молодых людей отмечен рост частоты инсульта до 40% [1, 2]. Причина инсульта в 25–50% случаев среди пациентов молодого возраста остается неустановленной [3], что требует совершенствования диагностики патогенеза заболевания. Одним из независимых факторов риска инсульта признается гипергомоцистеинемия [4], которая может быть вызвана наследственно обусловленными причинами. 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза является ключевым ферментом фолатного цикла. Данные о роли полиморфизма 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы при ишемическом инсульте противоречивы [5–9], также противоречивы данные о влиянии на определенный подтип инсульта [10–13].

Цель исследования: изучить роль полиморфизма MTHFR C 677T при атеротромботическом инсульте в молодом

возрасте, определить уровень гомоцистеина среди лиц с ишемическим инсультом и в здоровой популяции.

Материалы и методы

Проведено исследование типа «случай – контроль» на базе неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». В основную группу включены 141 пациент молодого возраста с ишемическим инсультом, из них 30 человек с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта, 35 – с кардиоэмболическим, 36 – с лакунарным и 40 – с криптогенным подтипами инсульта. В контрольную группу включены 40 человек молодого возраста, не имевших инсульт в анамнезе. Всем пациентам исследовался полиморфизм 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы C 677T (MTHFR C 677T) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В качестве мате-

риала для исследования использовалась периферическая кровь. Уровень гомоцистеина определялся методом хемиллюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

Результаты и обсуждение

Носителями мутации MTHFR C677T в основной группе были 49,65% ($n = 70$), включая 36,88% ($n = 52$) носителей гетерозиготы и 12,77% ($n = 18$) носителей гомозиготы. В контрольной группе носителями полиморфизма MTHFR C677T были 42,5% ($n = 17$), в том числе 37,5% ($n = 15$) – носители гетерозиготы и 5% ($n = 2$) – носители гомозиготы. Среди лиц с ишемическим инсультом частота носительства аллеля T составила 31,2% ($n = 88$), в контрольной группе она была ниже, составив 23,8% ($n = 19$). Достоверных различий по частоте аллелей и генотипов в основной и контрольной группах не получено.

На следующем этапе проведена оценка риска развития различных

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов по локусу С677Т гена МТНFR при атеротромботическом инсульте

ОНП	Генотип / аллель	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 40)		ОШ (95% ДИ)	P
		Количество	Процент	Количество	Процент		
МТНFR С677Т	T	25	41,67	19	23,8	2,29 (1,10–4,74)	0,028
	C	35	58,33	61	76,2	0,44 (0,21–0,90)	0,028
	CT+TT*	18	60,00	17	42,5	2,03 (0,78–5,31)	0,227
	T*	11	36,67	15	37,5	1,40 (0,49–4,00)	0,598
	TT*	7	23,33	2	5,0	6,70 (1,20–37,45)	0,027

Примечание: * – в сравнении с «диким» типом.

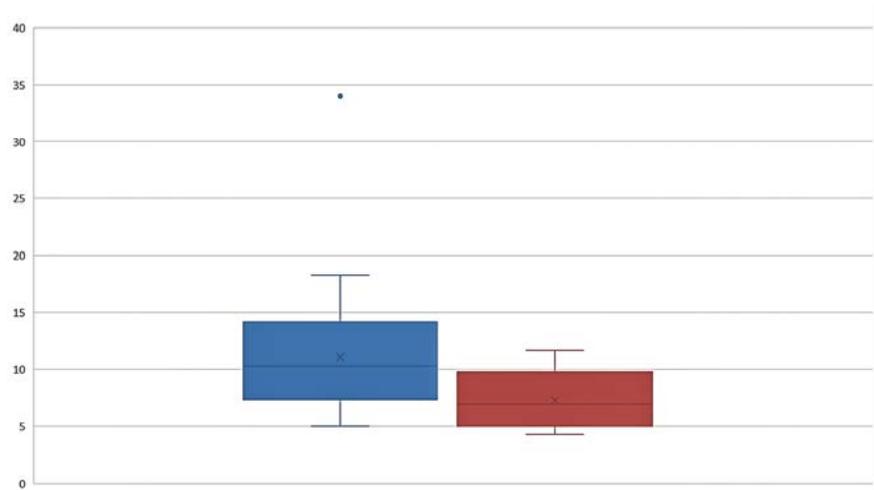


Рисунок. Уровень гомоцистеина в основной и контрольной группах (p = 0,04).

подтипов ишемического инсульта при носительстве мутации МТНFR С677Т. Среди лиц с атеротромботическим инсультом частота носительства аллеля Т составила 41,65% (n = 25), что было достоверно выше, чем в контрольной группе (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,10–4,74; p = 0,028). Количество лиц, являющихся носителями мутации МТНFR С677Т, составило 60% (n = 18), в том числе 36,67% (n = 11) – носители гетерозиготы и 23,33% (n = 7) – носители гомозиготы. Получены достоверные различия при носительстве гомозиготной мутации МТНFR С677Т (ОШ = 6,7; 95% ДИ: 1,20–37,45; p = 0,027), см. табл.

Носителями аллеля Т среди лиц с кардиоэмболическим инсультом были 18,57% (n = 13). Число лиц, имевших полиморфизм МТНFR С677Т, составило 34,29% (n = 12), в том числе 31,43% (n = 11) – носители гетерозиготы и 2,86% (n = 1) – носители гомозиготы. Достоверных различий между пациентами с кардиоэмболическим инсультом и контрольной группой не получено.

Среди лиц с лакунарным ишемическим инсультом носителями аллеля Т были 33,3% (n = 24). Распространенность полиморфизма МТНFR С677Т составила 52,8% (n = 19), из них 38,9% (n = 14) – гетерозиготный вариант и 13,9% (n = 5) – гомозиготный вариант. Между пациентами с лакунарным инсультом и контрольной группой не получено достоверных различий.

У лиц с криптогенным инсультом число носителей аллеля Т составило 32,5% (n = 26). Количество лиц, имевших мутацию МТНFR С677Т, составило 53% (n = 21), включая 40% (n = 16) носителей гетерозиготы и 12,5% (n = 5) – гомозиготы. Достоверных различий между лицами с криптогенным инсультом и контрольной группой не получено.

Уровень гомоцистеина был исследован у 40 пациентов, включая 29 (72,5%) человек из основной и 11 (27,5%) – из контрольной групп.

Медиана уровня гомоцистеина среди лиц с инсультом была достоверно выше и составила 10,26 (7,46; 13,90) мкмоль/л, в контрольной группе – 6,95 (5,44; 7,89) мкмоль/л (p = 0,04), см. рис.

Выводы

Таким образом, риск развития атеротромботического ишемического инсульта в молодом возрасте увеличивается при носительстве гомозиготной мутации МТНFR С677Т и аллеля Т. Лица с ишемическим инсультом в молодом возрасте имеют более высокий уровень гомоцистеина, чем не имевшие инсульт в анамнезе.

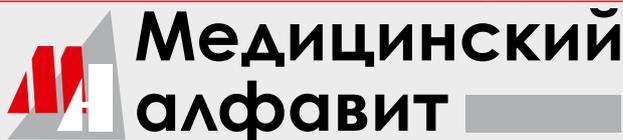
Список литературы

1. Béjot Y., Bailly H., Durier J. et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 2016; 17: 135–138. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003.
2. Stack C. A., Cole J. W. Ischemic stroke in young adults. *Current Opinion in Cardiology.* 2018; 33 (6): 594–604. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000564.
3. Ekker M. S., Boot E. M., Singhal A. B. et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (9): 790–801. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
4. Lee R., Frenkel E. P. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003; 17: 85–102.
5. Гафуров Б. Г., Мубаракон Ш. Р., Каримов Х. Я. и др. Роль генетических тромбофилических маркеров в патогенезе ишемического инсульта. *Вестник КазНМУ* [B. G. Gafurov, Mubarakov Sh. R., Karimov X. Ya et al. Role of genetic thrombophilic markers in ischemic stroke pathogenesis. *Messenger of KazNMY.*] 2015; 2: 342–344.
6. He W., Lu M., Li G. Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) rs868014 Polymorphism Regulated by miR-1203 Associates with Risk and Short Term Outcome of Ischemic Stroke. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2017; 41 (2): 701–710. DOI: 10.1159/000458429.
7. Shi C., Kang X., Wang Y. et al. The coagulation factor V Leiden, MTHFR C677T variant and eNOS4ab polymorphism in young Chinese population with ischemic stroke. *Clinica Chimica Acta.* 2008; 396: 7–9. DOI: 10.1016/j.cca.2008.06.009.
8. Zhu X. Y., Hou R. Y., Pan X. D. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and ischemic stroke in the Chinese population: a meta-analysis. *The International Journal of Neuroscience.* 2015; 125 (12): 885–94. DOI: 10.3109/00207454.2014.984295.
9. Al-Allawi N. A., Avo A. S., Jubrael J. M. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in Iraqi patients with ischemic stroke. *Neural India.* 2009; 57 (5): 631–655. DOI: 10.4103/0028-3886.57821.
10. Kawamoto R., Kohara K., Oka Y. et al. An association of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2005; 14 (2): 67–74. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.12.003.
11. Rutten-Jacobs L. C., Traylor M., Adib-Samii P. et al. Association of MTHFR C677T Genotype With Ischemic Stroke Is Confined to Cerebral Small Vessel Disease Subtype Stroke. 2016; 47 (3): 74–179. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011545.
12. Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, Н. Л. Патрушева и др. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови и у молодых больных с ишемическим инсультом. *Клиническая медицина.* [L. A. Dobrynina, L. A. Kalashnikova et al. Polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, prothrombin and coagulation factor V genes in young patients with ischemic stroke. *Clinical medicine.*] 2012; 3: 37–40.
13. Е. А. Калашникова, С. Н. Кокарцева, Т. Ф. Коваленко. Частоты мутаций в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (С677Т) у русских. *Медицинская генетика.* [E. A. Kalashnikova, S. N. Kokartseva, T. F. Kovalenko. Frequency of genes mutations of V factor (FV Leiden), prothrombin (G20210A) and methylenetetrahydrofolate reductase in the russians. *Medical genetic.*] 2012; 7 (49): 27–29.

Для цитирования: Цыганенко О. В., Волкова Л. И., Алашеев А. М. Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы С677Т при ишемическом инсульте в молодом возрасте. *Медицинский алфавит.* 2020 (11): 46–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-46-47>.

For citation: Tsyganenko O. V., Volkova L. I., Alasheev A. M. Gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase C677T in ischemic stroke at young age. *Medical alphabet.* 2020 (11): 46–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-46-47>.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Обозрение**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Дерматология**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Ревматология в общей врачебной практике**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- Спецвыпуск: «**Эндокринология**»
- Спецвыпуск: «**Урология**»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
	Квитанция
Кассир	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через онлайн-банки издательством временно не принимается и будет возвращена на ваш счет.

XXII КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

посвящается 140-летию со дня рождения академика Сергея Николаевича Давиденкова
и 115-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки России, профессора Александра Гавриловича Панова

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ» 24-25/09/2020

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА

Международный цикл для неврологов России

Секционные заседания
по актуальным тематикам неврологии

Круглые столы по междисциплинарным
аспектам

Конкурс на представление сложного
или редкого клинического случая

Тематическая выставка

Обсуждения, неформальные общения

..и многое другое!

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения РФ

Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга

Отделение медицинских наук РАН

Всероссийское общество неврологов

Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга

Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ОО «Человек и его здоровье»

Технический организатор:
«International Congress Service» (ООО «Ай Си Эс»)

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

ДО 10 МАРТА 2020 СРОК ПРИЕМА ЗАЯВОК НА ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СЛОЖНОГО
ИЛИ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ДО 10 АПРЕЛЯ 2020 СРОК ПРИЕМА ЗАЯВОК НА ДОКЛАД

ДО 15 МАЯ 2020 СРОК ПРИЕМА ТЕЗИСОВ

Председатель оргкомитета конгресса – заведующий кафедрой и клиникой неврологии
им. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова профессор С.В. Лобзин

УЧАСТИЕ В КАЧЕСТВЕ СЛУШАТЕЛЯ БЕСПЛАТНОЕ, РЕГИСТРАЦИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНА



ЧЕЛОВЕК
И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

Подробная информация и регистрация на сайте:
www.congress-ph.ru

ICS INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

