

Серии научно-практических рецензируемых журналов



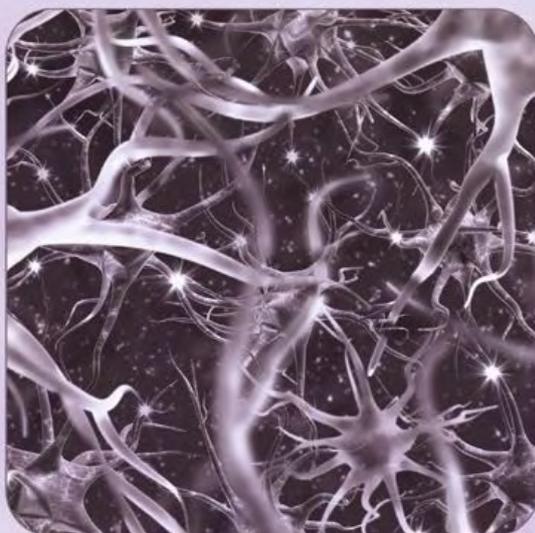
Медицинский АЛФАВИТ № 36 / 2021



**Neurology
& Psychiatry**

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия (4)



- 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



Нооцил®

Нейроны мозга под надежной защитой!

Цитиколин

Раствор для приема внутрь
100 мг/мл, 10 мл

**Преимущества
индивидуальной упаковки:**

Удобство приема –
1 флакон на 1 применение

Точность дозирования

Возможность всегда
иметь препарат при себе



Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00

medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Неврология и психиатрия»

Светлана Владиславовна Фомина,
medalfavit@inbox.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.
ma@mail.ru), на портале medalfavit.
ru и по почтовым каталогам, «Почта
России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 42 выпуска в год.

Подписано в печать 20.12.2021.

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Клинико-нейрофизиологические корреляции у больных, перенесших Ковид-19, и обоснование патогенетической терапии**
М. Г. Соколова, М. А. Привалова, В. А. Шавуров, О. Ю. Штакельберг, Е. В. Лопатина, Н. А. Пасатецкая, Ю. И. Поляков
- 12 Фибромиалгия: трансформация представлений**
Е. Г. Филатова, Н. А. Меликова
- 18 Центральные нежелательные реакции НПВС**
А. П. Переверзев
- 25 ЭЭГ-корреляты уровня работоспособности лиц молодого возраста при стресс-индуцированном бруксизме**
А. Е. Барулин, С. В. Клаучек, А. Е. Клаучек
- 30 Клинические проявления, диагностика и лечение персистирующей идиопатической лицевой боли**
Н. М. Воеводина, А. Н. Баринов
- 37 Влияние общей анестезии на параметры бульбокавернозного рефлекса**
Д. Э. Малышок, А. Ю. Орлов, М. В. Александров
- 41 Роль мутаций в гене *MTHFR* и гипергомоцистенемии в развитии ишемического инсульта**
К. Б. Манышева, Б. А. Абусева, З. Р. Умаханова
- 47 Ретроспективный анализ церебральных неврологических осложнений на фоне сезонных респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции Ковид-19**
М. А. Привалова, М. Г. Соколова, М. Ю. Кабанов, О. Н. Зуева, И. А. Божков, Е. В. Лопатина, Ю. И. Поляков
- 52 Саркопения при нейродегенеративных заболеваниях**
М. А. Коротыш, С. Н. Светозарский, С. В. Копишинская
- 58 Подписка**

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией 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. Стоματοлогия (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 *Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref* и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О.Д., Батюкина С.В., Эбзеева Е.Ю., Штаталова 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>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

**Neurology and Psychiatry
Medicine' Project Manager**

Svetlana Fomina,
medalfavit@inbox.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher. The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 4.01.2002.

Frequency of publication: 42 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 20 December 2021.
© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 7 Clinical and neurophysiological correlations in post-Covid-19 patients and rationale for pathogenetic therapy**
M. G. Sokolova, M. A. Privalova, V. A. Shavurov, O. Yu. Shtakelberg, E. V. Lopatina, N. A. Pasatetskaya, Yu. I. Polyakov
- 12 Fibromyalgia: transformation of views**
E. G. Filatova, N. A. Melikova
- 18 Central adverse drug reactions of NSAIDs**
A. P. Pereverzev
- 25 EEG-correlates of work efficiency level among young persons with stress-induced bruxism**
A. E. Barulin, S. V. Klauchek, A. E. Klauchek
- 30 Clinical manifestations, diagnostics and treatment of persistent idiopathic facial pain**
N. M. Voevodina, A. N. Barinov
- 37 Impact of general anaesthesia on parameters of bulbocavernosus reflex**
D. E. Malyshok, A. Yu. Orlov, M. V. Aleksandrov
- 41 Role of mutations in MTHFR gene and hyperhomocysteinemia in occurrence of ischemic stroke**
K. B. Manyшева, B. A. Abusueva, Z. R. Umakhanova
- 47 Retrospective analysis of cerebral neurological complications against background of seasonal respiratory viral infections and new coronavirus infection Covid-19**
M. A. Privalova, M. G. Sokolova, M. Yu. Kabanov, Zueva, I. A. Bozhkov, E. V. Lopatina, Yu. I. Polyakov
- 52 Sarcopenia in neurodegenerative disorders**
M. A. Korotysh, S. N. Svetozarskiy, S. V. Kopishinskaia
- 58 Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
14.01.14. Dentistry (medical sciences);
14.01.17. Surgery (Medical Sciences);

- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: 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>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., acad. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., acad. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, acad. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. acad. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Неврология и психиатрия»

Научный редактор

Голубев Валерий Леонидович (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

Барин Алексей Николаевич (Москва), к.м.н., доцент НИЦ ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Воробьева Ольга Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Данилов Алексей Борисович (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Дамулин Игорь Владимирович (Москва), д.м.н., проф. ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Дюкова Галина Михайловна (Москва), д.м.н., проф. ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Журавлева Марина Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Захаров Владимир Владимирович (Москва), д.м.н., проф. ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Иванов Михаил Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «СПБ НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Камчатнов Павел Рудольфович (Москва), д.м.н., проф. ФГАУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Козловский Владимир Леонидович (Санкт-Петербург), д.м.н. ФГБУ «СПБ НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Костенко Елена Владимировна (Москва), д.м.н., проф. ФГАУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова», г.н.с. ГАУЗ «МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗ Москвы»

Лобзин Сергей Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; член Всемирной федерации неврологов, вице-президент Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга, действительный член (академик) Петровской академии наук и искусств

Мазо Галина Элевна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «СПБ НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Макаров Игорь Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «СПБ НИПНИ 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 (Москва), д.м.н., проф. ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Путилина Марина Викторовна (Москва), д.м.н., проф. ФГАУ ВО «РНПМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Семенова Наталия Владимировна (Санкт-Петербург), д.м.н., г.н.с. ФГБУ «СПБ НИПНИ им. В.М. Бехтерева»

Скоромец Александр Анисимович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., acad. РАН, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. acad. И.П. Павлова» Минздрава России

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

Филатова Елена Глебовна (Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Шавловская Ольга Александровна (Москва), д.м.н., в.н.с. НИО неврологии НТП биомедицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DMSci (habil.), professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DMSci (habil.), professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology in general medical practice*), DMSci (habil.), professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), professor, vice president of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.), professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.), professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.), professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Neurology and psychiatry' series

Science Editor

Golubev V.L., DMSci (habil.), professor of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Barinov A.N., PhD Med, associate prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Vorobieva O.N., DMSci (habil.), prof. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Danilov A.B., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Damulin I.V., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dyukova G.M., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zhuravlyova M.V., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Zakharov V.V., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Ivanov M.V., DMSci (habil.), prof. of St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

Kamchatnov P.R., DMSci (habil.), prof. of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Kozlovsky V.L., DMSci (habil.), prof. of St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

Kostenko E.V., DMSci (habil.), prof. of Pirogov Russian National Research Medical University; chief researcher in Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; Moscow, Russia

Lobzin S.V., DMSci (habil.), prof. of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, member of the World Federation of Neurologists, vice president of the Association of Neurologists of St. Petersburg, full member (academician) of the Petrovskaya Academy of Sciences and Arts, Saint Petersburg, Russia

Mazo G.E., DMSci (habil.), chief researcher in St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

Makarov I.V., DMSci (habil.), prof. of St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute; chief freelance child psychiatrist of the Russian Ministry of Health in the North-West Federal District, chairman of the Child Psychiatry Section of the Russian Society of Psychiatrists, Saint Petersburg, Russia

Naprienko M.V., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Putilina M.V., DMSci (habil.), prof. of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Semyonova N.V., DMSci (habil.), chief researcher in St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint Petersburg, Russia

Skoromets A.A., DMSci (habil.), prof., RAS acad., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), St. Petersburg, Russia

Toroptsova N.V., DMSci (habil.), head of Osteoporosis Laboratory of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Filatova E.G., DMSci (habil.), prof. of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Shavlovskaya O.A., DMSci (habil.), freelance researcher in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Клинико-нейрофизиологические корреляции у больных, перенесших Ковид-19, и обоснование патогенетической терапии

М. Г. Соколова^{1,3}, М. А. Привалова^{1,2}, В. А. Шавуров¹, О. Ю. Штакельберг¹,
Е. В. Лопатина^{3,4}, Н. А. Пасатецкая⁴, Ю. И. Поляков^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург

³ФГБУН «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Клинико-неврологическое, нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование 50 пациентов в возрасте 50–65 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию Ковид-19, от 3 до 6 месяцев давности, выявило у больных патологические изменения со стороны ЦНС в виде церебральных и вегетативных нарушений, двигательных расстройств, симптомов вестибулопатии, которые встречались в разнообразных комбинациях, облигатным синдромом являлся астено-вегетативный. Когнитивные нарушения были выявлены у 26 % пациентов, показателем психической утомляемости – $1,055 \pm 0,124$, отмечен высокий уровень ситуативной тревожности у 35 % пациентов и высокий уровень личностной тревожности у 50 % больных перенесших Ковид-19. Исследование биопотенциалов головного мозга выявило умеренные диффузные изменения (18 %) и ирритативные нарушения со стороны гипоталамических (69 %) и диэнцефальных структур (20 %). Все вышеперечисленное может свидетельствовать, что, вне зависимости от того, в какой форме коронавирусная инфекция протекала у человека – скрытой, легкой, средней или тяжелой, одной из мишеней патологического влияния вируса Ковид-19 являются срединные структуры головного мозга, отвечающие за вегетативные и когнитивные функции. В то же время эти нарушения связаны, по нашему мнению, не с прямым патологическим воздействием, а опосредованы в основном нарушениями кровообращения в микроциркуляторном русле за счет поражения эндотелия и носят, скорее, функциональный характер расстройств со стороны ЦНС. Это дает основание для подбора патогенетической терапии, направленной на стабилизацию функционального состояния нейронов, и одним из препаратов выбора может быть цитиколин (Нооцил), действие которого связано с укреплением клеточной мембраны нейрона и нормализацией биоэлектрических процессов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ковид-19, осложнения, постковидный синдром, церебральные, электроэнцефалограмма, ирритация срединных структур головного мозга, цитиколин (Нооцил).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



М. Г. Соколова



М. А. Привалова



В. А. Шавуров



О. Ю. Штакельберг



Е. В. Лопатина



Н. А. Пасатецкая



Ю. И. Поляков

Clinical and neurophysiological correlations in post-Covid-19 patients and rationale for pathogenetic therapy

M. G. Sokolova^{1,3}, M. A. Privalova^{1,2}, V. A. Shavurov¹, O. Yu. Shtakelberg¹, E. V. Lopatina^{3,4},
N. A. Pasatetskaya⁴, Yu. I. Polyakov^{1,3}

¹North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Hospital for Veterans of Wars, Saint Petersburg, Russia

³Institute for Physiology n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

⁴First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Clinical and neurological, neurophysiological, and neuropsychological examination of 50 patients aged 50–65 y.o. with an experience of COVID-19 infection within the last 3 to 6 months, revealed pathological changes in the central nervous system in the form of cerebrotic and autonomic disorders, motor disorders, vestibulopathy symptoms, which occurred in various combinations, with astheno-vegetative syndrome as obligate. Cognitive impairments were detected in 26 % of patients; the mental fatigability index was 1.055 ± 0.124 ; a high level of situational anxiety was noted in 35 % of patients, and a high level of personal anxiety in 50 % of patients with the experience of COVID-19. The study of brain biopotentials revealed moderate diffuse changes (18 %) and irritative disorders on the part of hypothalamic (69 %) and diencephalic structures (20 %). All of the above may indicate that, regardless of the form of coronavirus infection occurred in humans, i.e., latent, mild, moderate or severe, one of the targets of the pathological impact of COVID-19 virus is the median structures of the brain responsible for autonomic and cognitive functions. Nevertheless, in our opinion, these disorders are associated not with a direct pathological effect, but are mediated mainly by circulatory disorders in the microcirculatory bed due to endothelial damage and are rather functional disorders on the part of the central nervous system. This provides the grounds for the selection of pathogenetic therapy aimed at stabilizing the functional state of neurons, and one of the drugs of choice may be citicoline (Noocyl), the action of which is associated with reinforcing the cell membrane of the neuron and normalizing bioelectric processes.

KEY WORDS: Covid-19, complications, post-covid syndrome, cerebral asthenia syndrome, electroencephalogram, irritation of the midline cerebral structures, citicoline (Noocyl).

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время система здравоохранения всего мира, продолжая бороться с новой коронавирусной инфекцией, в то же время должна оказывать медицинскую помощь больным, уже переболевшим Ковид-19. С одной стороны, постковидный синдром можно расценивать как постинфекционное осложнение, с другой – полиорганный характер патологического влияния вируса *SARS-CoV-2* на человека приводит к более стойким и длительным нарушениям функционирующих систем организма и требует более длительного наблюдения за больными и проведения патогенетической, обоснованной терапии. Неврологические симптомы появляются у 30–50% госпитализированных пациентов с Ковид-19 в остром периоде [1, 2, 3, 4]. Известно, что коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (*SARS-CoV-2*) вызывает заболевания центральной и периферической нервной систем [2, 5, 6]. По мнению многих ученых, вирус может проникнуть в ткани нервной системы несколькими путями: трансинаптический перенос через инфицированные нейроны, проникновение через структуры обонятельного нерва, инфицирование эндотелия сосудов или миграция лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер [2, 7]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) является рецептором *SARS-CoV-2*, ответственным за коронавирусное заболевание, пришедшее в 2019 году [8]. АПФ2 выполняет множество физиологических функций, широко экспрессируется в легких, сердечно-сосудистой системе, кишечнике, почках, центральной нервной системе и жировой ткани. Это обуславливает тканевую тропизм и подтверждает повреждение нервной ткани с формированием неврологических расстройств. Ряд авторов указывают на возможность развития неврологических расстройств в отдаленном восстановительном периоде [9–13]. Однако актуальным остается вопрос механизма формирования отсроченных неврологических нарушений и поиска рациональных подходов их терапии.

Материалы и методы

Исследование было выполнено на базе СЗГМУ имени И. И. Мечникова (Санкт-Петербург). Было обследовано 50 пациентов в возрасте от 50 до 65 лет (средний возраст 57,5 лет), 17 мужчин и 33 женщин, обратившихся за медицинской помощью в амбулаторно-поликлиническое подразделение после перенесенного заболевания, связанного с новой коронавирусной инфекцией.

Критерии включения: возраст пациентов 50–65 лет; подтверждение диагноза «Ковид-19» (положительный тест ПЦР, выписки из лечебных учреждений Санкт-Петербурга); дата выздоровления, подтвержденная отрицательным результатом теста-ПЦР, более 3 месяцев; отсутствие у пациентов в анамнезе онкологических, аутоиммунных и психических заболеваний, тяжелых травм или инфекционных заболеваний головного мозга, наследственных заболеваний нервной системы. Группа контроля составила 30 человек, в возрасте от 50 до 65 лет, которые прошли комплексное обследование в рамках диспансеризации. Все пациенты были проинформированы о предстоящем исследовании и дали письменное согласие.

Было проведено клиничко-неврологическое, нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование. Клиничко-неврологическое исследование проводилось по общепринятому протоколу (А. А. Михайленко, 2017).

Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе, наложение электродов проводилось по международной схеме «10–20» монополярно с референтным электродом. Помимо визуального анализа, осуществлялась компьютерная обработка данных ЭЭГ, которая включала спектральный и когерентный анализ. Анализировали и усредняли 24 свободные от артефактов 4-секундные эпохи ЭЭГ, которые подвергались компьютерной математической обработке методом быстрого преобразования Фурье и расчетом абсолютных и относительных значений спектральной плотности мощности БЭА. Анализировались показатели спектральной плотности мощности (СПМ) ЭЭГ в целом и в отдельных частотных диапазонах с традиционным делением на дельта (0,5–4,0 Гц), тета (4–7 Гц), альфа (7–13 Гц), бета-1 (14–20 Гц) и бета-2 (20–25 Гц). Картировали мощность каждого ритма в условных единицах (мкВ^2). Для оценки состояния когнитивных функций проводилось нейропсихологическое тестирование, включавшее стандартные и общепринятые тесты – методику заучивания 10 слов по А. Р. Лурия, краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), методику «таблицы Шульце», батарею лобной дисфункции (FAB), тест рисования часов [14, 15]. Оценку личностной и ситуативной тревожности у пациентов осуществляли при помощи шкалы тревоги Спилбергера – Ханина.

Результаты исследования обрабатывались при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Рассчитывались показатели стандартного отклонения (SD) и средней арифметической величины (M). Определение значимости различий между независимыми группами при нормальном распределении выполняли при помощи t-критерия Стьюдента, а в случае ненормального распределения с использованием непараметрического теста Манна – Уитни. Исследование корреляционной связи при нормальном распределении данных выполнялось при помощи коэффициента Пирсона, при ненормальном распределении – с использованием коэффициента Спирмена. Полученные данные признавались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анамнестические данные пациентов указывали на перенесенное заболевание Ковид-19: в 21% случаев пациенты лечились в стационарных условиях, 79% больных лечение проводилось на дому, 16 больным было проведено КТ легких: объем поражения 50% ($n = 1$), 30–40% ($n = 8$), 10–20% ($n = 7$). Сроки заболевания варьировал от 14 до 42 дней.

На момент неврологического обследования основными жалобами были: головная боль (65%), повышенная утомляемость (53%), быстрая истощаемость, снижение работоспособности (35%). Пациенты описывали свое состояние следующими высказываниями: «не могу восстановиться после Ковида», «нет сил», «трудно сосредоточиться на выполнении какой-либо работы», «сил хватает на полдня», «пропал интерес к жизни», «лежал бы целый день». В 16% случаев отмечались жалобы на головокружение и шум в ушах (12%), периодические боли в мышцах и суставах (15%), нарушение сна (35%), повышенное выпадение волос (33%), отсутствие аппетита (23%), повышение ар-

териального давления на 10–15 мм рт. ст. в 17% случаев, повышенная потливость (13%), желудочно-кишечные расстройства (метеоризм, запоры) (9%), ослабление обоняния (7%), дисгевзия (3%). У 26% пациентов отмечалась одышка при физической нагрузке и ощущение тяжести за грудиной.

Неврологическое обследование выявило наличие различной неврологической симптоматики. Двигательные расстройства выявлялись у 63% пациентов – проявлялись в виде синдрома легкой пирамидной недостаточности 36% и амиотрофического синдрома 27%. Синдром пирамидной недостаточности был представлен следующими симптомами: повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия, анизорефлексия. Степень выраженности двигательных нарушений никогда не достигала парезов и ограничивалась лишь рефлекторными расстройствами. Амиотрофический синдром проявлялся в виде напряжения шейно-затылочных мышц, гипотрофии мышц плечевого пояса с феноменом «крыловидных» лопаток, мышечной гипотонии и легкой мышечной слабости в руках и ногах до 3,5–4,0 балла. У 43% пациентов были выявлены вестибуло-мозжечковый синдром в виде нарушения тонкой моторики в руках, отмечались элементы динамической атаксии, которые сочетались с симптомами вестибулопатии (неустойчивость в позе Ромберга, головокружение, нистагм). У 13% обследованных были выявлены умеренно выраженные проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома в виде приступообразной головной боли с тошнотой, головокружением, повышенной возбудимостью и нарушением сна. Доброкачественное течение гидроцефального синдрома подтверждалось отсутствием застойных изменений на глазном дне. В 67% случаев были выявлены симптомы нарушения регуляции вегетативных функций. При этом в 12% случаев пациентов отмечались симпатoadреналовые атаки. Неврозоподобные состояния были представлены тиками (13%), акцентуацией собственной болезни, неврозоподобными расстройствами сна (15%) и аппетита (12%). К вегетативным нарушениям в (37%) случаях присоединялись астено-невротические расстройства: общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, повышенная психическая истощаемость, метеозависимость.

По данным результатов нейропсихологического обследования, когнитивные нарушения отмечались у 26% пациентов. Средний балл шкалы MMSE в основной группе составил $28,4 \pm 1,3$, в контрольной группе – $14,8 \pm 1,2$. Признаки умеренной лобной дисфункции, по данным шкалы FAB, выявлены у 22% пациентов. Средний балл у больных основной группы составил $18,3 \pm 2,0$, контрольной группы – $11,4 \pm 1,0$.

Нарушения зрительно-конструктивной деятельности, по данным теста рисования часов, установлены у 17% пациентов. По данным методики заучивания 10 слов по А. Р. Лурия, нарушения слухоречевой памяти после четвертого прочтения выявлены у 45%, в 26,0% случаев у пациентов основной группы встречались литеральные и вербальные парафазии, а также инертные повторы.

Средняя продолжительность работы над каждой таблицей пробы Шульце в группе пациентов, перенесших Ковид-19 – $46,4 \pm 12,2$ с, в контрольной группе – $27,8 \pm 8,2$ с. Степень вработываемости в основной группе составила $1,012 \pm 0,111$, в контрольной – $0,784 \pm 0,084$. Показатель

психической утомляемости в группе больных составил $1,055 \pm 0,124$, в контрольной группе – $0,788 \pm 0,138$. При оценке уровня тревоги, по данным шкалы Ч. Д. Спилбергера, установлено, что у больных, перенесших Ковид-19, имеет место высокий уровень ситуативной тревожности у 35% пациентов, а в контрольной группе – у 5%. Высокий уровень личностной тревожности наблюдался у половины больных, перенесших Ковид-19.

При анализе ЭЭГ обследованных пациентов оценивали наличие и степень выраженности диффузных, локальных и стволовых нарушений биопотенциалов головного мозга. У 33% пациентов диффузные изменения были незначительными и проявлялись в виде легкой деформации α -ритма и регистрации заостренных частых форм ритмов. У 48% обследованных диффузные изменения на ЭЭГ были легкими и характеризовались деформацией основного ритма и периодическим заострением α -ритма с регистрацией единичных деформированных θ -волн. Умеренные диффузные изменения на ЭЭГ отмечались у 18% и характеризовались не только деформацией α -ритма, но и более выраженными заостренными биопотенциалами и появлением высокоамплитудных θ -волн, реже единичных δ -волн. В 17% наблюдений имела место легкая межполушарная асимметрия биопотенциалов, что соответствовало выявленной в неврологическом статусе асимметрии сухожильных и периостальных рефлексов.

Со стороны стволовых структур у 17% больных отмечалось усиление восходящих активирующих влияний неспецифических срединных структур мозга, что проявлялось на ЭЭГ десинхронизированной кривой. У остальных 89% больных на ЭЭГ отмечалось преобладание влияния синхронизирующих систем ствола мозга. При этом у 69% пациентов выявлялась ирритация гипоталамических структур (ИГС), а у 20% – ирритация диэнцефальных структур (ИДС).

Анализ спектральной мощности ЭЭГ позволяет определить соотношение различных ритмических составляющих в сложной ЭЭГ и показать их индивидуальную выраженность. Количественный анализ ЭЭГ (КАЭЭГ) обнаружил, что имеет место увеличение абсолютных показателей спектральной плотности мощности (СПМ) ЭЭГ в диапазоне α -ритма у больных, перенесших Ковид-19, с признаками ирритации гипоталамических структур. В диапазоне θ -ритма имеет место увеличение абсолютных показателей СПМ ЭЭГ у больных с ирритацией диэнцефальных структур по сравнению с контрольной группой. На основании данных топографического картирования СП ЭЭГ был рассчитан процентный вклад каждого ритма из общей составляющей ЭЭГ, что позволило определить и сравнить соотношение ритмов коры головного мозга у больных основной и контрольной группы. Нормальная ЭЭГ может содержать θ - и δ -волны, не превышающие по амплитуде α -ритм в количестве 15–25% общего времени регистрации. У больных, перенесших Ковид-19, вклад θ - и δ -волн диапазона составлял при ИГС 37%, при ИДС – 46%.

Обсуждение

Анализ жалоб и данных клинико-неврологического осмотра больных, перенесших Ковид-19, выявил патологические изменения со стороны ЦНС в виде церебральных и вегетативных нарушений, двигательных расстройств, симп-

томов вестибулопатии, которые встречались в разнообразных комбинациях. При этом облигатным синдромом являлся астеновегетативный синдром. Оценка биопотенциалов головного мозга выявила у больных, перенесших Ковид-19, усиление восходящих активирующих влияний неспецифических срединных структур мозга, что проявлялось на ЭЭГ десинхронизированной кривой и ирритацию стволовых структур: 69% – ирритация гипоталамических структур (ИГС), у 20% – ирритация диэнцефальных структур (ИДС).

Результаты электроэнцефалографического исследования объективизируют функциональное состояние структур ЦНС и подтверждают нарушения у больных, перенесших Ковид-19, срединных структур головного мозга. Сопоставление данных клинико-неврологического и ЭЭГ-обследования выявило, что у пациентов, перенесших Ковид-19 с симптомами гипертензионно-гидроцефального синдрома, преобладали более выраженные диффузные изменения биопотенциалов головного мозга ($p < 0,05$) по сравнению с больными, имеющими ведущий астено-вегетативный симптомокомплекс, у которых преобладали более выраженные изменения дисфункции стволовых структур. Ирритация гипоталамических и диэнцефальных образований у 73% больных сочеталась с клиническими симптомами дисфункции вегетативной нервной системы. Чувствительность гиппокампа и гипоталамических образований к коронавирусной инфекции подтверждается работами К. Ritchie (2020), это обстоятельство увеличивает вероятность постковидных нарушений памяти и даже развития нейродегенеративных расстройств [16]. Известно, что в гиппокампе и гипоталамических образованиях заложены холинергические нейроны, играющие важную роль в поддержании функциональной активности коры головного мозга и регуляции памяти, обучения, внимания [17, 18]. По нашим данным, у пациентов, перенесших Ковид-19 и имеющих когнитивные расстройства, на ЭЭГ выявляются выраженные ирритативные изменения со стороны гипоталамических структур на фоне диффузных изменений биопотенциалов головного мозга. Ряд ученых считают, что неврологические расстройства могут быть следствием как прямого вирусного поражения нервной ткани, так и результатом метаболических и системных осложнений [19, 20]. Известно, что спайковые белки коронавируса, имея тканевую тропизм, используют рецептор АПФ2 для связывания и внедрения в клетки человека [21, 22]. Рецепторы АПФ2 имеют высокую экспрессию в тканях нервной системы и эндотелиальных клетках [23–25]. Учитывая, что глубокие структуры головного мозга имеют наиболее высокую степень капилляризации, а следовательно, большую площадь в эндотелиальной выстилке, то и объем повреждения эндотелиоцитов в этой области головного мозга значительно выше и развитие эндотелиальной дисфункции с формированием эндотелиита с нарушением микроциркуляции, приводящей к гипоксии нервной ткани. G. C. Román с соавт. (2020) установили, что в основе цереброваскулярных нарушений в остром периоде инфекции Ковид-19 лежат тромботические нарушения (артериальные и венозные тромбозы) [26]. Прикрепление вируса к рецепторам АПФ2 в эндотелии сосудов приводит к развитию распространенного эндотелиита и коагулопатии [27]. А. Маури с соавт. (2020), изучившие данные 2533 госпитализированных пациентов с Ковид-19, отметили

в 73% случаев различные неврологические расстройства, в основе которых лежат постинфекционные механизмы (септические энцефалопатии, коагулопатии и эндотелиит), в то же время ученые не выявили никаких определенных доказательств, подтверждающих прямую нейротропность *SARS-CoV-2* [28]. Существует мнение, что развитие когнитивных нарушений у пациентов, выздоровевших после Ковид-19, может быть связано с воспалительными процессами в сосудистой стенке [29]. Данные нашего исследования показывают, что неврологические расстройства, выявляемые у больных, перенесших Ковид-19, в основе имеют явления ирритации (раздражения) нервной ткани. Таким образом, учитывая собственные данные и опираясь на литературные источники, мы расцениваем неврологические нарушения у больных, перенесших Ковид-19, как результат микроангиопатии, которая сохраняется на протяжении нескольких месяцев после острой фазы заболевания и приводит к функциональным нарушениям срединных структур головного мозга, ответственных за вегетативную регуляцию организма и организацию процессов памяти и внимания. Лечение, по нашему мнению, должно быть направлено на восстановление поврежденных мембран нервных клеток, тем самым будут стабилизироваться процессы формирования и проведения биопотенциалов и гармонизироваться биоэлектрические взаимодействия между структурами головного мозга. Препарат Нооцил, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия на нервную ткань и может быть препаратом выбора для лечения неврологических осложнений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию Ковид-19. Очень важно, что Нооцил, по данным многих исследований, эффективен при лечении когнитивных расстройств, возникающих на фоне хронической гипоксии головного мозга [30, 31]. Применяется Нооцил и при комплексной терапии чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии [32]. Учитывая, что Нооцил улучшает холинергическую передачу [33], его применение у больных с постковидным синдромом будет способствовать сокращению продолжительности восстановительного периода.

Заключение

Все вышеперечисленное может свидетельствовать, что, вне зависимости от того, в какой форме коронавирус протекал у человека – скрытой, легкой, средней или тяжелой, одной из мишеней патологического влияния вируса *SARS-CoV-2* являются срединные структуры головного мозга, отвечающие за вегетативные и когнитивные функции. В то же время эти нарушения, по нашему мнению, являются следствием нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле за счет поражения эндотелия и носят, скорее, функциональный характер расстройств со стороны ЦНС. Это дает основание для подбора патогенетической терапии, направленной на стабилизацию функционального состояния нейронов, и одним из препаратов выбора может быть цитиколин (Нооцил), действие которого связано с укреплением клеточной мембраны нейрона и нормализацией биоэлектрических процессов.

Список литературы / References

1. Bereczki D., Stang R., Böjti P., Kovács T. Neurological aspects of the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. *Ideggyogy Sz.* 2020; (73): 171–175. DOI: 10.18071/isz.73.0171.
2. Zubair A., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudis S. Neuropathogenesis and Neurological Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease. 2019. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1018–1027. DOI: 10.1001/jama.neuro.2020.2065.
3. Yachou Y., Idrissi A. El., Belapasov V., Benali S.A. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neural Sci.* 2020; 41 (10): 2657–2669. DOI: 10.1007/s10072-020-04575-3.
4. Jarrahi A., Ahluwalia M., Khodadadi H., Salles E. da S.L., Kolhe R., Hess D.C. Neurological consequences of COVID-19: what have we learned and where do we go from here? *J Neuroinflammation.* 2020; 17 (1): 286. DOI: 10.1186/s12974-020-01957-4.
5. Montalvan V., Lee J., Bueso T., De Toledo J., Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 194: 105921. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.
6. Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., de Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses. A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177 (1–2): 51–64. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.10.001.
7. Joseph R., Berger. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020 Apr; 26 (2): 143–148. DOI: 10.1007/s13365-020-00840-5.
8. Kaushik P., Kaushik M., Parveen S., Tabassum H., Parvez S. Cross-Talk Between Key Players in Patients with COVID-19 and Ischemic Stroke: A Review on Neurobiological Insight of the Pandemic. *Mol Neurobiol.* 2020; 57 (12): 4921–4928. DOI: 10.1007/s12035-020-02072-4.
9. Баринов А. Н., Мохшоева Л. С., Пархоменко Е. В., Эмих Е. В., Ястребтсева И. П. Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2021; (3): 14–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-14-22>
10. Barinov A. N., Moshkoeva L. S., Parkhomenko E. V., Emikh E. V., Yastrebtseva I. P. Clinical features, pathogenesis and treatment of long-haul COVID-19 impact on nervous system. *Medical Alphabet.* 2021; (3): 14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-14-22>
11. Mendelson M., Nel J., Blumberg L., Madhi S. A., Dryden M., Stevens W., Venter F. W. D. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J.* 2020; 111 (1): 10–12. DOI: 10.7196/SAMJ.2020.v111i1.15433.
12. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM.* 2021; 114 (2): 95–98. DOI: 10.1093/qjmed/hcab007.
13. Miners S., Kehoe P. G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Affiliations expand. Alzheimers Res Ther.* 2020; 12 (1): 170. DOI: 10.1186/s13195-020-00744-w.
14. Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatry Res.* 2020; 129: 98–102. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
15. Ахметзянова А. И. Практикум по клинической психологии. Учебно-методическое пособие. – М.: Школьная пресса, 2013.
16. Akhmetzyanova A. I. *Clinical Psychology Workshop. Study guide.* М.: Shkolnaya pressa, 2013. (In Russ.)
17. Малкина-Пых И. Г. Психосоматика: Справочник практического психолога. М.: Эксмо, 2005.
18. Malkina-Pykh I. G. *Psychosomatics: A Handbook of Practical Psychologist.* М.: Eksmo, 2005. (In Russ.)
19. Ritchie K., Chan D., Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun.* 2020; 2(2): fcaa069. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa069.
20. Лобзин С. В., Соколова М. Г., Налькин С. А. Влияние дисфункции холинергической системы головного мозга на состояние когнитивных функций. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* 2017; 9 (4): 53–58.
21. Lobzin S. V., Sokolova M. G., Nalkin S. A. Influence of dysfunction of the cholinergic system of the brain on the state of cognitive functions. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.* 2017; 9 (4): 53–58. (In Russ.)
22. Вартанов А. В., Козловский С. А., Скворцова В. Б. Память человека и анатомические особенности гиппокампа. *Вестник Московского университета. Серия 14: Психология.* 2009; 4: 3–16.
23. Vartanov AV, Kozlovskiy SA, Skvortsova VB, et al. Human memory and anatomic features of the hippocampus. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psihologiya.* 2009; (4): 3–16. (In Russ.)
24. Ramage Amy E. Potential for Cognitive Communication Impairment in COVID-19 Survivors: A Call to Action for Speech-Language Pathologists. *Am J Speech Lang Pathol.* 2020; 29 (4): 1821–1832. DOI: 10.1044/2020_AJSLP-20-00147.
25. Badro M., Compta Y., Sánchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neural Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 8 (1): e923. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000923.
26. Stefano G. B., Placek R., Ptackova H., Martin A., Kream R. M. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce "Brain Fog" and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e930886. DOI: 10.12659/MSM.930886.
27. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126 (10): 1456–1474. DOI: 10.1161/circresaha.120.317015.
28. Hamming I., Timens W., Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203: 631–7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
29. Divani A. A., Andilab S., Napoli M. Di., et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29 (8): 104941. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
30. Cheng H., Wang Y., Wang G.-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 726–730. DOI: 10.1002/jmv.25785.
31. Román G. C., Spencer P. S., Reis J. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020; 414: 116884. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884.
32. Ashutosh Kumar, Ravi K Narayan, Chiman Kumari, Muneeb A Faiq, Maheswari Kulandhasamy, Kamla Kant, Vikas Pareek. SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients. *Med Hypotheses.* 2020; 145: 110320. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110320.
33. Maury A., Lyoubi A., Peiffer-Smadja N., Broucker T., Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177 (1–2): 51–64. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.10.001.
34. Lanzoni G., Litsky E., Correa D., Alvarez R. A., Martos A. Cross-Talk Between Key Players in Patients with COVID-19 and Ischemic Stroke: A Review on Neurobiological Insight of the Pandemic. *Mol Neurobiol.* 2020; 57 (12): 4921–4928. DOI: 10.1007/s12035-020-02072-4.
35. Головачева В. А. Нейрометаболическая терапия восстановительного периода инсульта. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16: 28–34.
36. V. A. Golovacheva Neurometabolic therapy for the recovery period of stroke. *Effective pharmacotherapy.* 2020; 16: 28–34.
37. Остроумова О. Д., Остроумова Т. М., Головина О. В. Инсульт и COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2021; 9: 5–10.
38. Ostroumova O. D., Ostroumova T. M., Golovina O. V. Stroke and COVID-19. *Medical Alphabet.* 2021; 9: 5–10.
39. Остроумова Т. М., Черноусов П. А., Кузнецов И. В. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (1): 126–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-13
40. Ostroumova T. M., Chernousov P. A., Kuznetsov I. V. Cognitive impairment in COVID-19 survivors. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics).* 2021; 13 (1): 126–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130.
41. Остроумова О. Д., Остроумова Т. М., Головина О. В. Начальные проявления поражения головного мозга при артериальной гипертензии: клинический случай и возможности цитиколина. *Медицинский алфавит.* 2020; 19: 34–38.
42. Ostroumova O. D., Ostroumova T. M., Golovina O. V. Early signs of hypertension-mediated brain damage: case report and possibilities of citicoline. *Medical Alphabet.* 2020; 19: 34–38.

Статья поступила / Received 14.10.21

Получена после рецензирования / Revised 18.10.21

Принята к публикации / Accepted 21.10.21

Сведения об авторах

Соколова Мария Георгиевна, д.м.н., доцент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова¹. E-mail: sokolova.m08@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3829-9971

Привалова Мария Андреевна, к.м.н., зав. неврологическим отделением для больных с ОНМК². E-mail: privamariya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1265-2378

Шавуров Вадим Александрович, аспирант кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова¹. E-mail: shavurov@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-9520-3227

Штакельберг Ольга Юрьевна, д.м.н., проф. кафедры психиатрии¹. E-mail: ostackelberg@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4499-0873

Лопатина Екатерина Валентиновна, д.б.н., в.н.с. лаборатории физиологии сердечно-сосудистой системы и лимфологии³. E-mail: evlopatina@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0729-5852

Пасатецкая Наталья Анатольевна, доцент кафедры нормальной физиологии⁴. E-mail: 79046449523@ya.ru. ORCID: 0000-0001-8979-6460

Поляков Юрий Израилевич, д.м.н., проф. кафедры психиатрии³. E-mail: yu.poliakov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1664-2107

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войны», Санкт-Петербург

³ФГБУН «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Соколова Мария Георгиевна. E-mail: sokolova.m08@mail.ru

About authors

Sokolova Maria G., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov¹. E-mail: sokolova.m08@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3829-9971

Privalova Maria A., PhD Med, head of Neurological Dept for Patients with Stroke². E-mail: privamariya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1265-2378

Shavurov Vadim A., postgraduate student of Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov¹. E-mail: shavurov@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-9520-3227

Shtakelberg Olga Yu., DM Sci (habil.), professor at Dept of Psychiatry¹. E-mail: ostackelberg@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4499-0873

Lopatina Ekaterina V., Doctor Bio Sci (habil.), leading researcher at Laboratories of Physiology of Cardiovascular System and Lymphology³. E-mail: evlopatina@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0729-5852

Pasatetskaya Natalya A., associate professor at Dept of Normal Physiology⁴. E-mail: 79046449523@ya.ru. ORCID: 0000-0001-8979-6460

Polyakov Yuri I., PhD Med, professor at Dept of Psychiatry³. E-mail: yu.poliakov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1664-2107

¹North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Hospital for Veterans of Wars, Saint Petersburg, Russia

³Institute for Physiology n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

⁴First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Sokolova Maria G. E-mail: sokolova.m08@mail.ru

Для цитирования: Соколова М. Г., Привалова М. А., Шавуров В. А., Штакельберг О. Ю., Лопатина Е. В., Пасатецкая Н. А., Поляков Ю. И. Клинико-нейрофизиологические корреляции у больных перенесших Ковид-19, и обоснование патогенетической терапии. *Медицинский алфавит.* 2021; (36): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-7-11>

For citation: Sokolova M. G., Privalova M. A., Shavurov V. A., Shtakelberg O. Yu., Lopatina E. V., Pasatetskaya N. A., Polyakov Yu. I. Clinical and neurophysiological correlations in post-Covid-19 patients and rationale for pathogenetic therapy. *Medical alphabet.* 2021; (36): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-7-11>

Фибромиалгия: трансформация представлений



E. G. Filatova



N. A. Melikova

Е. Г. Филатова¹, Н. А. Меликова^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

РЕЗЮМЕ

Фибромиалгию (ФМ) называют загадкой современной ревматологии. Несмотря на высокую распространенность ФМ, по данным специальных эпидемиологических исследований, практические врачи ставят такой диагноз крайне редко. Современная концепция фибромиалгии была создана Smythe и Moldofsky в середине 70-х годов. Они ввели новый термин «фибромиалгия», подчеркнув тем самым, что это состояние в большей степени обусловлено болевым синдромом, нежели воспалением соединительной ткани. В патогенезе ФМ ключевую роль играет нарушение обработки сенсорной информации в центральной нервной системе (дисфункция болевой системы с формированием центральной сенситизации, ЦС). Клиническая картина ФМ включает хроническую распространенную боль, ассоциированную с большим спектром психосоматических расстройств (нарушения сна, когнитивные нарушения, тревога, депрессия, повышенная утомляемость, утренняя скованность и др.). Диагностические критерии фибромиалгии претерпели существенные изменения. Последние критерии диагностики ФМ разработаны Американской коллегией ревматологов (ACR) в 2016 году. Согласно критериям ACR (2016), ФМ не исключает наличия других клинически значимых заболеваний. Среди пациентов с ревматическими заболеваниями (PЗ) сопутствующая ФМ встречается в 2–3 чаще, чем в общей популяции. Диагностика и лечение ФМ являются крайне затруднительными для практических врачей, особенно это сложно при коморбидности ФМ с PЗ. Поэтому ФМ требует мультидисциплинарного подхода в рамках биопсихосоциальной модели болевого синдрома: лечение пациента с PЗ и ФМ, должно сочетать противовоспалительную терапию с комплексом методов (медикаментозных и немедикаментозных), используемых для терапии ФМ. Диагностика коморбидной ФМ у пациентов с PЗ позволит проводить персонализированную и более эффективную комбинированную противоболевую терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибромиалгия, хронический болевой синдром, центральная сенситизация, ревматические заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fibromyalgia: transformation of views

E. G. Filatova¹, N. A. Melikova^{1,2}

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

Fibromyalgia (FM) is a mystery of modern rheumatology. Despite the high prevalence of FM according to special epidemiological studies, clinicians make this diagnosis rarely. The modern concept of fibromyalgia was created by Smythe and Moldofsky in the mid-70s. They introduced a new term «fibromyalgia», thereby emphasizing that this condition is more due to pain syndrome than inflammation of connective tissue. A disturbance of sensory information processing in the central nervous system (dysfunction of the pain system with the formation of central sensitization, CS) plays a key role in the pathogenesis of FM. Clinical manifestations of FM include chronic widespread pain associated with a wide range of psychosomatic disorders (sleep disorders, cognitive disorders [fibro fog], anxiety, depression, fatigue, morning stiffness, etc.). The diagnostic criteria for fibromyalgia have undergone significant changes. The latest FM diagnostic criteria were developed by the American College of Rheumatology (ACR) in 2016. According to the ACR (2016) FM criteria, a diagnosis of FM does not exclude the presence of other clinically important illnesses. Concomitant FM among patients with rheumatic diseases (RD) occurs 2–3 times more often than in the general population. Diagnostics and treatment of FM are extremely difficult for clinicians, it is especially difficult with comorbidity of FM with RD. Therefore, FM requires a multidisciplinary approach within a biopsychosocial model of pain syndrome: the treatment of a patient with RD and FM should combine anti-inflammatory therapy with a complex of methods (medications and non-drug therapy) used for FM therapy. The diagnostics of comorbid FM in patients with RD will allow for personalized and more effective analgesic therapy.

KEY WORDS: fibromyalgia, chronic pain syndrome, central sensitization, rheumatic diseases.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Фибромиалгия (ФМ) – хроническое заболевание, характеризующееся генерализованной мышечно-скелетной болью. Название происходит от латинского слова *fibro* – волокно и греческих *μυο* – мышца, *αλγος* – боль. Хронический болевой синдром ассоциирован с усталостью, мышечной скованностью, нарушениям сна, тревогой, депрессией, когнитивной дисфункцией и множеством других расстройств, которые возникают при отсутствии очевидной патологии [1].

Качество жизни пациентов с ФМ значительно снижено даже по сравнению с такими заболеваниями, как хроническая обструктивная болезнь легких и ревматоидный артрит.

Фибромиалгия встречается во всем мире во всех этнических и социально-экономических группах, ее частота

в популяции составляет 2–8% [2]. Фибромиалгия преобладает у женщин, причем соотношение женщин и мужчин составляет примерно 10:1 [1].

Фибромиалгию называют загадкой современной ревматологии. Несмотря на высокую распространенность, по данным специальных эпидемиологических исследований, практические врачи ставят такой диагноз крайне редко. Это объясняется как необычными проявлениями заболевания, плохой осведомленностью врачей о диагностических критериях болезни, так и рядом объективных причин. В частности, ФМ относится по МКБ-10 к разделу М79.7 «Другие заболевания мягких тканей, не классифицированные где-либо еще», что предполагает компетен-

цию врачей-терапевтов и ревматологов. Однако собственно поражения костно-мышечной системы и соединительной ткани или мягких тканей, как правило, не находят, и диагноз ФМ не ставят [3].

История

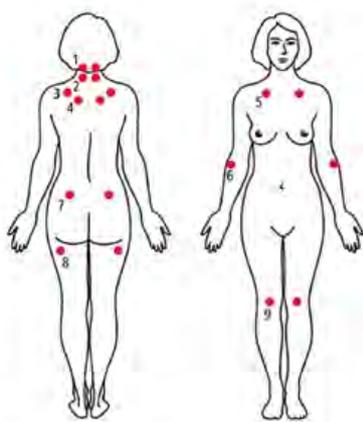
Клиническая картина фибромиалгии впервые была описана в 1904 году William Gowers, который использовал термин «фиброзит», подразумевая воспалительную природу заболевания. Во второй половине XX века мнение о природе заболевания было противоречивым: некоторые считали, что фиброзит, фибромиозит, тендомиопатия, миофибриллез, мышечный ревматизм являются типичной причиной развития болей в мышцах, другие полагали, что боли в мышцах возникают вследствие напряжения или психогенного ревматизма.

Современная концепция фибромиалгии была создана Smythe и Moldofsky в середине 70-х годов. Они ввели новый термин «фибромиалгия». Окончание «-алгия» говорит о том, что это состояние в большей степени обусловлено болевым синдромом, чем воспалением соединительной ткани. Авторы определили наличие локальной повышенной чувствительности, так называемые болевые точки (tender points), как характерный симптом фибромиалгии. Кроме того, они установили, что у пациентов с фибромиалгией часто наблюдаются нарушения сна.

Клиническая картина фибромиалгии

Основными признаками фибромиалгии являются хроническая распространенная боль, депрессия, невозможность заснуть, утомляемость, мышечная скованность и переменные соматические и вегетативные симптомы.

Хроническая диффузная боль, не обусловленная какой-либо скелетно-мышечной патологией, присутствует у 100% больных не менее 3 месяцев. Хронический болевой синдром распространяется по всему телу: выше и ниже талии – справа и слева. Обычно пациенты говорят, что «у меня болит все тело», но боли могут иметь и преимущественную локализацию, в связи с чем больные предъявляют жалобы



- 1 – места прикрепления подзатылочных мышц
- 2 – пространство между поперечными отростками С5–С7
- 3 – середина верхнего края трапецевидной мышцы
- 4 – место прикрепления надостной мышцы в области медиального края лопатки
- 5 – костно-хрящевое соединение второго ребра
- 6 – 2 см дистальнее бокового надмыщелка плечевой кости
- 7 – верхний наружный квадрант ягодицы
- 8 – задняя поверхность большого вертела
- 9 – медиальный мыщелок бедренной кости

Рисунок. Болезненные точки (tender points) у пациентов с ФМ.

на боль в шее, голове, спине, суставах и т.д. Однако при активном расспросе больного не удается выявить зоны, свободные от болей. Кроме того, больные жалуются на онемение, покалывание, жжение, чувство «ползания мурашек» в конечностях, то есть болевой синдром имеет нейропатические черты. По характеру эта боль чаще бывает монотонной, изнуряющей. Интенсивность ее может резко нарастать, тогда это состояние обозначают как «фиброзитный шторм». Описаны случаи, когда пациенты из-за этих болей подвергались и хирургическим вмешательствам.

При физикальном обследовании у пациентов с ФМ обнаруживают болезненность в определенных точках по сравнению с другими участками тела (tender points), они не являются участками локального воспаления или поражения тканей. Наличие болевой реакции более чем в 11 из 18 болевых точек входит в число диагностических критериев ФМ 1990 года (см. рис).

Особое место в общей картине клинических проявлений ФМ занимают *депрессивные нарушения*, которые являются для нее практически облигатными. В половине случаев пациенты с ФМ предъявляют характерные для депрессии жалобы на подавленное настроение, сужение круга интересов и утрату чувства удовольствия. В остальных случаях депрессия скрывается под маской самых разных вегетативных, соматических и многочисленных алгических проявлений, то есть депрессия имеет скрытый или соматизированный характер.

Одно из самых ярких клинических проявлений ФМ – *нарушения сна*. Больные просыпаются с ощущением усталости, а сон описывается ими как поверхностный, беспокойный или «невосстановительный сон». Н. Moldovsky в 1975 году описал характерный для ФМ феномен – альфа-дельта-сон. В структуру глубокой стадии сна, характеризующейся низкочастотными высокоамплитудными дельта-волнами, включаются фрагменты высокочастотных колебаний альфа-волн. В последующем этот феномен был подтвержден результатами большинства исследований и стал характерным для ФМ. Альфа-дельта-сон не является абсолютно специфичным для ФМ и может также наблюдаться у больных с депрессивными расстройствами, что возможно еще раз демонстрирует близость их патофизиологии.

Утренняя скованность в мышцах возникает у большинства больных с ФМ. Длительность ее колеблется от нескольких минут до нескольких часов. Чтобы избавиться от этого ощущения, больные часто применяют тепло, физические упражнения. Однако наличие *астении*, которая является также характерной для этих больных, ограничивает возможности физической активности пациентов и заставляет их длительно пребывать без движений, что еще больше усугубляет скованность и болевые ощущения.

Пациенты с фибромиалгией могут испытывать повышенную чувствительность к сенсорным стимулам, таким как яркий свет, запахи или неприятные ощущения при ношении тесной одежды. Характерны *когнитивные расстройства*: фиброзный туман; феномены забывчивости, кратковременной потери памяти, снижения умственной активности, трудности концентрации внимания и трудности при выполнении сразу нескольких когнитивных задач.

Таблица
Список соматических симптомов при ФМ

| | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| 1. Мышечные боли | 15. Нервозность | 29. Снижение, изменение вкуса |
| 2. Синдром раздраженного кишечника | 16. Боль в груди | 30. Судорожные припадки |
| 3. Усталость | 17. Нечеткость зрения | 31. Сухость глаз |
| 4. Фиксированность на проблемах | 18. Лихорадка | 32. Одышка |
| 5. Мышечная слабость | 19. Понос | 33. Потеря аппетита |
| 6. Головная боль | 20. Сухость во рту | 34. Сыпь |
| 7. Боль, спазмы в животе | 21. Зуд | 35. Гиперчувствительность к солнцу |
| 8. Онемение, покалывание | 22. Хрипы | 36. Нарушение слуха |
| 9. Головокружение | 23. Синдром Рейно (посинение пальцев) | 37. Легкое образование синяков |
| 10. Бессонница | 24. Крапивница (сыпь) | 38. Выпадение волос |
| 11. Депрессия | 25. Звон в ушах | 39. Частое мочеиспускание |
| 12. Запор | 26. Рвота | 40. Болезненное мочеиспускание |
| 13. Боли в верхней части живота | 27. Изжога | 41. Спазмы мочевого пузыря |
| 14. Тошнота | 28. Язвы полости рта | |

У больных фибромиалгией выявляются различные функциональные соматические и вегетативные расстройства (см. табл.). Выраженность жалоб при функциональных и вегетативных нарушениях не соответствует степени органических поражений, а зависит от эмоционального состояния пациентов. Обострение симптомов возникает после изменения погоды, недосыпания, напряженного или повышенного уровня активности и стресса [4].

Диагностика фибромиалгии

Диагностические критерии фибромиалгии перетерпели существенные изменения за последние три десятилетия. В первых критериях Американской коллегии ревматологов (ACR) 1990 года основное внимание уделялось хроническому болевому синдрому: 1) анамнез широко распространенной боли (присутствующей в течение не менее 3 месяцев), широко распространенная боль определяется как боль в левой и правой сторонах тела, боль выше и ниже талии и боль в осевом скелете (шейный отдел позвоночника, передняя часть грудной клетки, грудной отдел позвоночника или нижняя часть спины); 2) боль в 11 из 18 специфических участков (ТР) при пальпации (выполняется с усилием около 4 кг/см² на девяти симметричных участках); 3) ФМ – диагноз исключения (необходимо исключить все заболевания, которые могут быть причиной хронической боли).

В последних критериях ACR (2016) выделяют не точки, а области боли, которые объединены понятием «индекс распространенной боли» (WPI), а также наибольшее значение придается неболевым коморбидным нарушениям (41 симптом): 1) присутствует генерализованная боль, определяемая как боль как минимум в 4 из 5 областей; 2) симптомы присутствуют на аналогичном уровне не менее 3 месяцев; 3) индекс распространенной боли (WPI) ≥ 7 и оценка по шкале тяжести симптомов (SSS) ≥ 5 , или WPI 4–6 и оценка SSS ≥ 9 ; 4) диагноз фибромиалгии действителен независимо от других диагнозов и не исключает наличия других клинически важных заболеваний.

Для расчета WPI больному предлагается указать, в каких конкретно из 19 областей тела он испытывал боль за последнюю неделю. Для каждой области присваивается 1 балл, общий счет WPI может колебаться от 0 до 19.

В свою очередь, шкала тяжести симптомов (SSS) представляет собой сумму тяжести трех признаков (утомляемость,

нарушение сна, когнитивные симптомы) и общую степень выраженности соматических симптомов. Выраженность утомляемости, нарушений сна, когнитивных симптомов за последнюю неделю оценивается от 0 до 3 баллов. Суммарно этот раздел (SSS) может быть оценен от 0 до 9 баллов.

Баллы при оценке выраженности 41 соматического симптома (см. табл.) выставляются следующим образом: 0 симптомов – 0 баллов; 1–10 симптомов – 1 балл; 11–24 симптома – 2 балла; 25 или более симптомов – 3 балла. Финальная оценка по SSS колеблется от 0 до 12 баллов. Чувствительность критериев ACR (2016) составляет 90,2%, специфичность – 89,5%.

Важным этапом диагностики ФМ явилось также создание опросника FIRS (Fibromyalgia Rapid Screening Tool). Он содержит всего шесть вопросов, и при положительном ответе на пять из них у пациента можно заподозрить ФМ. Несмотря на то что он имеет чувствительность 90,5% и специфичность 85,7%, его рекомендуют использовать для скрининга, а диагноз следует подкрепить диагностическими критериями.

Этиология и патогенез

Ключевым патофизиологическим механизмом формирования ФМ является центральная сенситизация (ЦС). ЦС определяют как усиление нервных сигналов в центральной нервной системе, что обеспечивает гиперчувствительность к боли. При ЦС отмечается повышенная активность систем восприятия боли и наоборот, сниженная активность нисходящих ингибирующих боль путей и, как результат, – нарушение эндогенного контроля боли. К симптомам ЦС относят аллодинию, гипералгезию, расширение зоны болевого восприятия, выходящее за пределы зоны иннервации периферического нерва (генерализованная боль).

ЦС является универсальным феноменом и может возникать при различных типах боли. Чаще всего это происходит на фоне повреждения или воспаления, когда интенсивные и продолжительные болевые стимулы приводят к определенным изменениям в ноцицептивных нейронах. Нейроны задних рогов и вышележащие ноцицептивные нейроны становятся гипервозбудимыми, в них развиваются ноципластические изменения, которые поддерживают боль в хроническом состоянии. Однако гипервозбудимость центральных ноцицептивных нейронов может развиваться и без воздействия с периферии или оно может иметь

лишь «пусковое» значение. Именно к таким заболеваниям считают ФМ. Несмотря на то что ФМ относят к заболеваниям костно-мышечной системы и соединительной ткани, никаких изменений в мышцах, связках, суставах и других соединительнотканых структурах не находят. В связи с этим нередко ФМ считают психическим заболеванием – психосоматическим или конверсионным (истерическим). Наличие у большинства пациентов коморбидных тревожно-депрессивных нарушений поддерживает эти идеи.

В нейрофизиологических исследованиях у пациентов с ФМ была выявлена дисфункция болевой системы в виде снижения порога ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР), который является физиологическим коррелятом состояния антиноцицептивной системы [4]. Было обнаружено, что низкий порог НФР у пациентов с ФМ имеет сильную положительную корреляцию с порогом болевого давления, тем самым получены объективные доказательства нарушений центральной обработки боли. Было продемонстрировано, что гиперчувствительность пациентов с ФМ не ограничивается реакцией на давление, а распространяется на булавочный укол, тепловую и холодную боль, электрическую и слуховую стимуляцию. Для ФМ характерно длительное болевое ощущение после окончания болевого воздействия (постсенсация) и временное суммирование (wind-up): прогрессирующее увеличение реакции на повторяющиеся вредные раздражители. Таким образом, пациенты с ФМ проявляют множество признаков, согласующихся с концепцией ЦС [5].

Нейровизуализационные исследования также предоставили важные доказательства наличия объективных нарушений в структуре и функциях мозга, в частности при обработке боли, у пациентов с ФМ. Интенсивность стимула, необходимая для того, чтобы вызвать определенный уровень воспринимаемой боли, значительно ниже у пациентов с ФМ по сравнению со здоровыми контрольными группами. Однако болевая и тепловая стимуляция способствуют увеличению активности в большинстве областей, известных как матрица боли, а именно – в контралатеральной соматосенсорной коре, нижней теменной доле, островке, передней поясной и ипсилатеральной соматосенсорной коре и мозжечке.

При ФМ обнаружены изменения объема серого вещества в лобной и поясной коре, а также амигдале. Позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография продемонстрировали снижение базального регионарного мозгового кровотока, что свидетельствует о снижении нервной активности, особенно в таламусе и хвостом ядре.

С помощью функциональной МРТ (ф-МРТ) получены также данные о дисфункции гиппокампа, которая может лежать в основе когнитивных и многих других симптомов, о которых сообщают пациенты с ФМ. По сравнению с контролем, у пациентов с ФМ также наблюдается снижение связей между гиппокампом и другими частями болевой тормозной сети во время стимулов давления, воспринимаемых как одинаково болезненные. Это позволяет предположить, что дисфункция гиппокампа может играть ключевую роль в неадекватном усилении боли, обычно наблюдаемом при ФМ [5].

Многие сообщения указывают на то, что генетические факторы, нейровоспаление, эндокринные расстройства, а также множество внешнесредовых факторов могут

играть определенную роль в формировании дезадаптивных нейропластических изменений в ЦНС и возникновении ФМ [6].

Факторы окружающей среды имеют значение в запуске ФМ и сопутствующей патологии. К ним относят физическую травму (особенно травмы туловища), некоторые инфекции (гепатит С, вирус Эпштейн – Барр, парвовирус и клещевой боррелиоз), эмоциональное напряжение, раннее сексуальное насилие, гормональные нарушения, гиповитаминоз (дефицит витамина D), медикаменты, вакцины.

Таким образом, в патогенезе ФМ ключевую роль играет нарушение обработки сенсорной информации в центральной нервной системе или дисфункция болевой системы с формированием ЦС, нисходящей дисингибцией на фоне определенной генетической предрасположенности при действии на протяжении жизни множества внешнесредовых факторов [7].

ФМ и ревматические заболевания

Согласно современным диагностическим критериям 2016 года, ФМ не исключает наличия других клинически важных заболеваний. Так, ФМ и ревматические заболевания (РЗ) являются коморбидными заболеваниями: признаки ФМ наблюдаются у 20–30% пациентов с РЗ, что значительно превышает популяционные данные. Североамериканская база данных, насчитывающая около 6 тысяч пациентов, выявила 21%-ную распространенность фибромиалгии у пациентов с ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ) и остеоартрозом. Аналогичные показатели были описаны при спондилоартрите, включая псориатический артрит и другие заболевания соединительной ткани. Следует отметить, что, как и при первичной фибромиалгии, фибромиалгия на фоне РЗ чаще встречается у женщин [8].

Турецкая группа, специализирующаяся на ФМ и ревматических заболеваниях, обследовала 835 пациентов с ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), анкилозирующим спондилитом, остеоартрозом, семейной средиземноморской лихорадкой, болезнью Бехчета (ФМФ), подагрой, синдромом Шегрена, васкулитом, ревматической полимиалгией или полимиозитом, с ФМ или без нее. Распространенность ФМ колебалась от 1,4 до 25,0% (самая низкая – при подагре, самая высокая – при васкулите). Соматические симптомы у ревматических больных с ФМ были широко распространены; они описывали боль в животе, а также судороги, желудочные нарушения, язвы полости рта, светочувствительность и синдром Рейно [9].

В исследовании O. Levy *et al.* (2016) сопутствующая ФМ наблюдалась у 23% пациентов с ревматическими заболеваниями [10]. Их средние показатели по визуальной аналоговой шкале боли, усталости и нарушения функции были почти в два раза выше, чем у пациентов, не имевших признаков ФМ. В другом исследовании сравнивалось влияние усталости на качество жизни пациентов с ФМ и РА [11]. Они показали, что, хотя тяжесть усталости была одинаковой в обеих группах, она оказывала более высокое влияние на когнитивные функции у пациентов с коморбидной ФМ.

Диагностика коморбидной ФМ у пациентов с РЗ имеет важное практическое значение. Факт наличия более интенсивной боли и более выраженной инвалидизации пациентов с РЗ, такими как ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит (ПСА), при наличии ФМ может оказать влияние на оценку выраженности активности заболевания у пациентов с воспалительными РЗ и тем самым на выбор тактики лечения.

В последние два десятилетия при лечении аутоиммунных воспалительных заболеваний, таких как РА, используется стратегия «лечение до цели», направленная на достижение состояния ремиссии или низкой активности заболевания. При оценке РА общими показателями активности заболевания являются оценка активности заболевания по индексу DAS-28 или упрощенная оценка активности заболевания по индексу SDAI. Оба показателя включают в себя количество опухших и болезненных суставов из 28 и измерение воспаления по показателям СОЭ или СРБ. Причем на оценку активности заболевания могут влиять такие факторы, как выраженность воспаления, а также интенсивность невоспалительной боли, обусловленной фибромиалгией. Было однозначно показано, что наличие фибромиалгии у больных РА и ПСА значительно повышает показатели активности заболевания. Пациент с РА и фибромиалгией может демонстрировать отсутствие опухших суставов наряду с множественными болезненными суставами, повышающими уровень DAS28 до уровня умеренной или высокой активности заболевания. То же самое было показано при ПСА, где трудность еще более усиливается наличием энтезита, который может быть смешан с болезненными точками.

У пациентов с воспалительным заболеванием и сопутствующей фибромиалгией, по-видимому, любое изменение в препаратах, модифицирующих болезнь (DMARDs), должно основываться на более объективных методах оценки, а не только на физикальном обследовании и сообщаемых пациентами сведениях об интенсивности и распространенности боли.

Боль при ревматологических состояниях не всегда может напрямую коррелировать с явным воспалением (например, синовитом), а лечение сильнодействующими биологическими агентами, контролирующими воспаление, не всегда контролирует боль. Треть пациентов с РА в ремиссии с концентрацией СРБ ниже 1 мг/мл продолжают испытывать боль [12, 13]. Известна также диссоциация между выраженностью хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом и степенью структурных изменений: у 40% пациентов с изменениями суставов и окружающих тканей болевой синдром отсутствует, и наоборот – боль может быть выраженной при минимальных изменениях или вообще после удаления ее источника – эндопротезирования сустава [14, 15]. Эти факты могут свидетельствовать о том, что патогенез болевого синдрома при РЗ имеет сложный, многоуровневый характер и наличие признаков коморбидной ФМ может указывать на выраженность ноципластических механизмов наряду с воспалительными. В настоящее время не существует общепринятых критериев диагностики ноципластической боли. С этой целью используют нейропатические шкалы [16], опросник центральной сенситизации (CSI) [17] или многоуровневую диагностику, направленную преимущественно на исключение нейропатической боли [18].

Диагностика коморбидной ФМ у пациентов с РЗ может служить одним из практических методов, определяющих нейрогенные ноципластические механизмы и имеющих важное значение у ряда пациентов с РЗ в патогенезе хронического болевого синдрома. Лечение пациента с РЗ и ФМ должно сочетать противовоспалительную терапию с комплексом методов, используемых для терапии ФМ.

Лечение ФМ

Основной целью лечения пациента с ФМ является улучшение повседневных функций (качества жизни), а не борьба с конкретными симптомами. С этой точки зрения, лечение должно быть строго индивидуализировано, сочетая как фармакологические, так и немедикаментозные средства [19]. Многопрофильные терапевтические программы, как правило включают: 1) образование и фитнес; 2) фармакологическое лечение; 3) психотерапию.

Образование и фитнес

Информированность, убеждения и представления пациента касательно его заболевания играют очень важную роль в терапии. Отсутствие внятного объяснения симптомов часто вызывает у пациента страх, будто происходит что-то серьезное. Следовательно, врач должен дать больному информацию о природе ФМ, ее возможных причинах (описанных ранее), а также о лечении. Нужно объяснить пациенту, что в случае ФМ боль не является признаком повреждения или опасного заболевания. Необходимо также рекомендовать больному постепенно увеличивать физическую нагрузку и выполнять соответствующие упражнения [7].

Фармакологическое лечение

Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что антидепрессанты (трициклические и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), а также противосудорожные препараты способны благотворно воздействовать на симптомы ФМ [5].

Трициклический антидепрессант (ТЦА) amitriptилин уменьшает боль и улучшает сон при фибромиалгии по сравнению с плацебо. Типичная доза составляет 10–50 мг в день. Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетин, сертралин, циталопрам, пароксетин показали низкую эффективность в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) при ФМ. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) оказались высокоэффективными при лечении ФМ и обладают менее выраженными побочными эффектами, чем amitriptилин. *Дулоксетин* рекомендован FDA для лечения фибромиалгии в дозе 30 мг с последующим увеличением до 60 мг в сутки с длительностью терапии 6–12 месяцев. *Милнаципран* также доказал эффективность в результате РКИ и рекомендован FDA. Начальная доза составляет 12,5 мг в сутки с последующим увеличением до 50 мг (25 мг два раза в сутки) в течение 6–12 месяцев.

Прегабалин является первым и пока единственным препаратом в РФ, зарегистрированным для лечения ФМ.

Рекомендуемая доза для начала терапии – 75 мг в сутки с последующим увеличением до 300 мг (150 мг два раза). Длительность терапии – 6–12 месяцев.

Габапентин обладает сходными фармакологическими свойствами с прегабалином, но, в отличие от последнего, не требует специального назначения. Суточная доза габапентина – 1200–2400 мг в сутки. Длительность терапии – 6–12 месяцев.

Трамадол – анальгетик центрального действия, который связывается с μ -опиоидными рецепторами и ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина. Комбинация парацетамола с трамадолом в соотношении 8:1 (препарат залдиар) показал эффективность в РКИ при ФМ.

В последнее время появляется все больше доказательств положительного воздействия каннабиса на фибромиалгию, причем воздействие на хроническую боль, сон, ригидность, желудочно-кишечные расстройства и общее самочувствие зависит от различных концентраций его активных ингредиентов и способа введения. Напротив, лечение сильными опиоидами при фибромиалгии оказалось неудачным в большинстве случаев не только из-за неэффективности, но и многих побочных явлений, таких как, например, гипералгический синдром [20].

Когнитивно-поведенческая терапия

КПТ включает два метода: поведенческий (направлен на активизацию пациента, помогает добиться контроля над своими симптомами и когнитивный, который включает работу с негативными мыслями и ложными представлениями о болезни, а также способствует уменьшению катастрофизации боли).

Появляются также новые терапевтические возможности, направленные на улучшение центральной обработки боли. К таким методам относят нейромодуляцию с помощью транскраниальной магнитной стимуляции и биологическую обратную связь. Недавние исследования показали симптоматическое улучшение у пациентов с фибромиалгией, получавших гипербарическую кислородную терапию (ГБО).

Диагностика и лечение ФМ являются крайне затруднительными для практических врачей, особенно это сложно при коморбидности ФМ с РЗ. ФМ требует мультидисциплинарного подхода в рамках биопсихосоциальной модели болевого синдрома [7]. Диагностика коморбидной ФМ у пациентов с РЗ позволит проводить персонализированную и более эффективную комбинированную противоболевую терапию. Изучение патогенетических механизмов этого заболевания является важным для понимания патофизиологии хронической боли.

Список литературы / References

1. Walker J. Fibromyalgia: clinical features, diagnosis and management. *Nurs Stand*. 2016 Sep 28; 31 (5): 51–63. DOI: 10.7748/ns.2016.e10550.
2. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Apr 16; 311 (15): 1547–55. DOI: 10.1001/jama.2014.3266.
3. Есин Р.Г., Есин О.Р., Лотфулина Н.З., и др. Фибромиалгия – синдром генерализованной боли без триггерных зон: современные принципы диагностики и лечения. *Практическая медицина*. 2015; 5 (90): 83–87.
Esin R. G., Esin O. R., Lotfullina N. Z., et al. Fibromyalgia – generalized pain syndrome without trigger zones: modern principles of diagnosis and treatment. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2015; 5(90): 83–87. (In Russ.)
4. Табеева Г.Р. Фибромиалгия: формирование симптомов и принципы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; (1): 23–27.
Tabeeva G. R. Fibromyalgia: the formation of symptoms and principles of therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012; (1): 23–27. (In Russ.)
5. Borchers A. T., Gershwin M. E. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Oct; 49 (2): 100–51. DOI: 10.1007/s12016-015-8509-4.
6. Theoharides T. C., Tsiloni I., Arbetman L., et al. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015 Nov; 355 (2): 255–63. DOI: 10.1124/jpet.115.227298
7. Данилов А. Б. Диагностика и лечение фибромиалгии. *Лечащий врач*. 2012; (5): 30.
Danilov A. B. Diagnosis and treatment of fibromyalgia. *Lechashchii vrach = Attending Physician*. 2012; (5): 30. (In Russ.)
8. Atzeni F., Sallì S., Benucci M., et al. Fibromyalgia and arthritides. *Reumatismo*. 2012 Sep 28; 64 (4): 286–92. DOI: 10.4081/reumatismo.2012.286.
9. Haliloglu S., Carlioglu A., Akdeniz D., et al. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int*. 2014 Sep; 34 (9): 1275–80. DOI: 10.1007/s00296-014-2972-8.
10. Levy O., Segal R., Maslakov I., et al. The impact of concomitant fibromyalgia on visual analogue scales of pain, fatigue and function in patients with various rheumatic disorders. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr; 34 (2 Suppl 96): S120–4. PMID: 27049402.
11. Lichtenstein A., Tiosano S., Amital H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Jan; 30 (1): 94–100. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000464.
12. Ishida M., Kuroiwa Y., Yoshida E., et al. Residual symptoms and disease burden among patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review. *Mod Rheumatol*. 2018 Sep; 28 (5): 789–799. DOI: 10.1080/14397595.2017.1416940.
13. Nikiforou E., Buch M. H., Hyrich K. L. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Aug; 13 (8): 503–510. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.81.
14. Kidd B. L. Osteoarthritis and joint pain. *Pain*. 2006 Jul; 123 (1–2): 6–9. DOI: 10.1016/j.pain.2006.04.009.
15. Sofat N., Ejindu V., Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec; 50(12): 2157–65. DOI: 10.1093/rheumatology/ker283.
16. Филатова Е. С., Лила А. М. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли. *Современная ревматология*. 2021; 15 (2): 43–49.
Filatova E. S., Lila A. M. The contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain. *Sovremennaya revmatologiya = Modern rheumatology*. 2021; 15 (2): 43–49. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49.
17. Neblett R., Hartzell M. M., Mayer T. G., et al. Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract*. 2017 Feb; 17 (2): 166–175. DOI: 10.1111/papr.12440.
18. Nijjs J., Torres-Cueco R., van Wilgen C. P., et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*. 2014 Sep-Oct; 17 (5): 447–57. PMID: 25247901.
19. Giorgi V. Implications for Treatment, Disease Severity Assessment and Research The 2nd International Virtual Congress on Controversies in Fibromyalgia 19–20 November 2020. Summary of oral presentation.
20. Ablin J. Update on Fibromyalgia Treatment and Guidelines. The 2nd International Virtual Congress on Controversies in Fibromyalgia 19–20 November 2020. Summary of oral presentation.

Статья поступила / Received 08.12.21

Получена после рецензирования / Revised 11.12.21

Принята к публикации / Accepted 11.12.21

Сведения об авторах

Филатова Елена Глебовна, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней¹.
ORCID: 0000-0001-9978-4180

Меликова Нахабат Алиевна, аспирант кафедры нервных болезней¹, врач-невролог КДЦ². ORCID: 0000-0001-9633-3026

¹Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

Автор для переписки: Филатова Елена Глебовна. E-mail: eg-filatova@mail.ru

About authors

Filatova Elena G., DM Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases of Institute of Professional Education¹. ORCID: 0000-0001-9978-4180

Melikova Nazhabat A., post-graduate student of Dept of Nervous Diseases of Institute of Professional Education¹, neurologist at Clinical and Diagnostic Centre². ORCID: 0000-0001-9633-3026

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Filatova Elena G. E-mail: eg-filatova@mail.ru

Для цитирования: Филатова Е. Г., Меликова Н. А. Фибромиалгия: трансформация представлений. *Медицинский алфавит*. 2021; (36): 12–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-12-17>

For citation: Filatova E. G., Melikova N. A. Fibromyalgia: transformation of views. *Medical alphabet*. 2021; (36):12–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-12-17>

Центральные нежелательные реакции НПВС



А. П. Переверзев

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

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – группа лекарственных средств (ЛС), применяемая с целью анальгезии, борьбы с воспалением, пирексией, а также обладающих в разной степени выраженности антиагрегантной активностью. НПВС широко применяются в лечении остеоартрита, скелетно-мышечной боли, подагры и других патологических состояний, однако прием этих лекарственных препаратов ассоциирован с риском развития нежелательных реакций, в том числе серьезных и с летальным исходом, например желудочно-кишечного кровотечения, развившегося на фоне гастро- или энтеропатии, инфаркта миокарда или инсульта. Многие представители НПВС могут также проникать через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему и вызывать нежелательные реакции, которые по ошибке могут быть приняты специалистами практического здравоохранения за манифестацию нового или обострение (недостаточную эффективность лечения) уже имеющегося заболевания, но не ассоциироваться с приемом НПВС, что, в свою очередь, приведет к ошибкам в тактике лечения, дополнительному назначению ЛС и повышению риска развития осложнений. Целью данной статьи является информирование специалистов практического здравоохранения о потенциальных рисках развития НР со стороны центральной нервной системы (в том числе психиатрических), вызванных приемом НПВС, что, по мнению автора, будет способствовать повышению эффективности и безопасности терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нестероидные противовоспалительные средства, НПВС, нежелательные реакции, центральная нервная система, безопасность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Central adverse drug reactions of NSAIDs

A. P. Pereverzev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a group of drugs used for analgesia, antinflammatory, antipyretical properties, and antiplatelet effects. NSAIDs are widely used in the treatment of osteoarthritis, musculoskeletal pain, gout and other pathological conditions, however, their use is associated with the risk of developing adverse drug reactions, including serious and fatal ones, for example, gastrointestinal bleeding, or myocardial infarction and stroke. Many NSAIDs can also cross the blood-brain barrier and cause central adverse drug reactions that can be mistaken by practical health care professionals for the manifestation of a new pathologies or insufficient effectiveness of treatment of an existing disease, but not with the use of NSAIDs, that may lead to errors in treatment tactics, additional prescription of drugs and an increased risk of complications. The purpose of this article is to inform practical health care professionals about the potential risks of central adverse drug reactions (including psychiatric ones) of NSAIDs, and thus, to increase the effectiveness and safety of therapy.

KEY WORDS: non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, adverse drug reactions, central nervous system, safety.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Funding. The study was performed without external funding.

Введение

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – группа лекарственных средств (ЛС), применяемых с целью анальгезии, борьбы с воспалением, пирексией, а также обладающих в разной степени выраженности антиагрегантной активностью [1].

НПВС широко применяются в лечении остеоартрита [2–4], скелетно-мышечной боли [5], подагры [6] и других патологических состояний, однако прием этих лекарственных препаратов ассоциирован с риском развития нежелательных реакций, в том числе серьезных и с летальным исходом.

Например, хорошо известно, что прием НПВС – не-селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) и высокоселективных ингибиторов ЦОГ-1 ассоциирован с поражением слизистой желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как гастропатии, энтерит, колит и др., а высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) – с риском поражения сердечно-сосудистой системы, в том числе инфарктом миокарда, артериальной

гипертензией и др. осложнениями [1, 7]. Так, по сравнению с плацебо, прием рофекоксиба ассоциирован с самым высоким риском развития инфаркта миокарда (отношение риска инфаркта миокарда среди пациентов, принимающих НПВС, к риску для группы контроля [ОР] = 2,12; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,26–3,56) и люмиракоксиб (2,00; 0,71–6,21) [8]. Для эторикоксиба скорректированное отношение шансов (ОШ) развития острого инфаркта миокарда для пациентов, принимающих данный ЛП, составляет 1,52 (95% ДИ: 1,24–1,87) [9].

Однако НПВС могут иметь токсическое воздействие на органы и ткани. Так, многие представители НПВС могут хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в центральную нервную систему и вызывать нежелательные реакции (НР), которые по ошибке могут быть приняты специалистами практического здравоохранения за манифестацию нового или обострение (недостаточную эффективность лечения) уже имеющегося заболевания, но не ассоциироваться с приемом НПВС, что,

в свою очередь, приведет к ошибкам в тактике лечения, дополнительному назначению ЛС и повышению риска развития осложнений.

Целью данной статьи является информирование специалистов практического здравоохранения о потенциальных рисках развития НР со стороны центральной нервной системы (в том числе психиатрических), вызванных приемом НПВС.

Гипомания

N. S. Mahajan и соавт. [10] описаны три случая гипомании у пациентов с биполярным расстройством в стадии ремиссии (получали лития карбонат / вальпроаты) после приема *нимесулида*, *эторикоксиба* и *целекоксиба*. НПВС были назначены в связи нейромышечной патологией (конкретная нозология авторами не уточняется). Симптомы гипомании развились в течение 3 дней после приема НПВП и исчезали после прекращения их приема. Повторное назначение нимесулида, эторикоксиба и целекоксиба приводило к повторному появлению симптомов гипомании и их исчезновению в течение 2 дней после повторной отмены [10].

Возможным объяснением этого явления является воздействие НПВП на вещество Р (ВР), которое участвует в возникновении тревоги и ноцицепции через активацию NK1R (рецептор нейрокина 1) [11–14].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 снижают уровни ВР и, таким образом, косвенно модулируют активность моноаминергической системы, тем самым вызывая повышение уровней моноаминов и гипоманию [11–14].

Другими потенциальными механизмами изменения активности ВР являются изменения путей передачи сигнала и CREB (цАМФ-зависимый транскрипционный фактор) [15].

Тонико-клонические судороги

Valentina Arnao и соавт. [16] описали клинический случай генерализованных тонико-клонических судорог у мужчины 61 года после приема эторикоксиба в дозе 90 мг в сутки в течение 3 дней по поводу люмбаго. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) выявлены признаки генерализованного и неспецифического замедления электрической активности. Нейровизуализация и анализ крови не выявили каких-либо патологических изменений. Пациент отрицал депривацию сна, прием алкоголя или психоактивных веществ. После отмены эторикоксиба и назначения леветирацетама повторных эпизодов судорог не отмечалось, и через два месяца после этого электрическая активность мозга нормализовалась. Леветирацетам был отменен.

По данным авторов статьи, в литературе отсутствуют описания иных случаев судорог, вызванных приемом эторикоксиба, однако Агентством по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) за январь 2004 – октябрь 2012 года зарегистрировано три случая судорог у пациентов, принимавших эторикоксиб [16].

В литературе также описаны случаи развития судорог у людей на фоне приема индометацина, диклофенака, ибупрофена и мефенамовой кислоты [17–20].

В экспериментальных работах *in vivo* на моделях животных на фоне введения летальных доз пентетразола (вещество, вызывающее генерализованные судороги) у мышей развивались судороги, сопровождавшиеся выраженным увеличением уровней простагландина и тромбоксана [21]. Когда введению пентетразола предшествовало введение ибупрофена, диклофенака и индометацина, латентный период до начала судорог сокращался, несмотря на более низкие измеренные уровни простагландина и тромбоксана [21].

Потенциальный механизм развития судорог на фоне приема НПВС не изучен.

Асептический менингит

Асептический менингит является редким осложнением терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), чаще всего развивающимся у пациентов с сопутствующими коллагенозами или аутоиммунными заболеваниями [22].

L. M. Sylvia и соавт. [22] описали клинический случай асептического менингита у 21-летнего мужчины, ассоциированного с приемом напроксена и циклобензаприна, назначенных по поводу спазмов мышц шеи и ассоциированных с ними головных болей. Через неделю после начала терапии пациент пожаловался на ухудшение головной боли, ригидность мышц шеи, лихорадку (38,8 °С), периодические тошноту и рвоту.

Исследование спинномозговой жидкости показало изменения, соответствующие клинической картине менингита (лейкоциты [WBC] 1618/мм³, 93 % полиморфноядерные лейкоциты, 7 % лимфоциты; эритроциты 80/мм³).

Мужчина отрицал изменения зрения. Характерная кожная сыпь или патологические изменения слизистой полости рта отсутствовали.

Пациент не принимал иных ЛС, кроме назначенных по поводу спазма мышц шеи.

Прием НПВС был продолжен, и назначена эмпирическая терапия бензилпенициллином в течение 3 дней, на фоне которой менингеальная симптоматика сохранялась.

После получения отрицательных результатов бактериального посева спинномозговой жидкости прием всех ЛС был прекращен, и в течение 4 дней произошел полный регресс симптоматики.

Авторы статьи сообщают также о еще трех случаях асептического менингита, ассоциированных с приемом напроксена, которые были зарегистрированы в базе данных Syntex Laboratories [22].

B. V. Weksler и соавт. [23] описали три рецидивирующих эпизода асептического менингита в течение 2 лет у 37-летней белой женщины с СКВ после периодического приема напроксена.

В первый эпизод пациентка обратилась за медицинской помощью с жалобами на тошноту, рвоту, боль в спине с последующим развитием лихорадки, головной боли, ригидности мышц шеи и диффузной сыпью.

Таблица 1
Систематизация информации о случаях развития состояний, сопровождающихся когнитивными нарушениями на фоне [45–49]

| Автор(ы), год | (N случаев) | Возраст | Препарата (N случаев) | Клинические проявления (n случаев) |
|------------------------|-------------|---------|---|--|
| Goodwin и Regan (1982) | 8 | 67–82 | Напроксен (4), ибупрофен (4) | Забывчивость (4), неспособность сосредоточиться (3), депрессия (3), паранойя (2), раздражительность (1), дезориентация (1) |
| Browning (1996) | 4 | 42–67 | Напроксен (4), диклофенак (2), ибупрофен (4) | Депрессия (4), паранойя (3), гипомания (1) |
| Jiang and Chan (1999) | 5 | 37–57 | Напроксен (3), ибупрофен (2), сулиндак (1) диклофенак (1), пироксикам (1) | Депрессия (4), паранойя (1), гипомания (1) |

Примечание: в скобках указано количество пациентов; у некоторых пациентов развилось более одной НР или принимали более одного НПВП.

В анализе спинномозговой жидкости отмечались характерные для менингита изменения.

Пациентке были назначены эмпирическая антибактериальная терапия и метилпреднизолона сукцинат. Клинические проявления исчезли через неделю.

В дальнейшем пациентка перенесла еще два аналогичных эпизода менингита, после чего наконец была установлена причинно-следственная связь между приемом напроксена и развитием асептического менингита. Напроксен был отменен, и повторных эпизодов менингита не наблюдалось [23].

В общей сложности при подготовке данной статьи выявлено более 17 описанных случаев развития асептического менингита на фоне приема и других НПВС, в том числе ибупрофена, толметина и сулиндака [24–38].

Точный механизм развития асептического менингита на фоне приема НПВС не установлен. Подавление активности циклооксигеназы и простагландинов маловероятно является причиной развития асептического менингита, поскольку пациенты, у которых асептический менингит развивается на фоне приема какого-то одного конкретного НПВП, зачастую могут принимать другие НПВП без рецидива клинических проявлений менингита [39–44].

Наиболее вероятным в основе НПВП-ассоциированного асептического менингита лежат реакции гиперчувствительности, однако отсутствие клинических данных о сопутствующих крапивнице, зуде и бронхоспазме делает маловероятной IgE-опосредованную реакцию гиперчувствительности первого типа [39–44]. Тем не менее быстрый (от нескольких минут до часов) рецидив менингеальной симптоматики после повторного введения препарата и ее постепенный (в течение нескольких дней) после прекращения приема НПВП регресс подтверждают гипотезу об аллергическом генезе асептического менингита [39–44]. При повторном приеме симптоматика обычно носит более тяжелый характер [39–44].

Когнитивные нарушения

В процессе подготовки данной статьи было выявлено три проспективных и ретроспективных исследования (табл. 1) описывающих различные формы когнитивных нарушений (снижение памяти, неспособность сконцентрироваться и т.д.), ассоциированные с приемом ибупрофена, напроксена, диклофенака, пироксикама и других НПВП [45–49].

Одним из возможных механизмов развития когнитивных нарушений на фоне приема НПВП является способность некоторых представителей (например, эторикоксиба [50]) блокировать холинорецепторы в центральной нервной системе (антихолинергическая активность), что может приводить к развитию беспокойства, дезориентации, спутанности сознания, ажитации, галлюцинаций, бреда, атаксии, мышечных судорог, гиперрефлексии, когнитивных нарушений, нарушению когнитивных функций и другим осложнениям [50–54].

В клинических рекомендациях «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» [55] отмечается, что когнитивные нарушения могут быть прямым следствием приема ЛС с антихолинергической активностью, и подчеркивается важность их выявления в схемах фармакотерапии и, по возможности, отмена или замена на ЛС без АХН у лиц с когнитивными расстройствами [55].

Оценить степень выраженности антихолинергической нагрузки (АХН) можно с помощью специальных шкал, например АСВ [55, 56] где 1 балл означает слабую АХН, а 3 балла – выраженную АХН [55, 56].

Установлено, что наличие уже 1 балла АХН ассоциировано с уменьшением на треть баллов, набираемых пациентом по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) пациента за 2 года и увеличением смертности от всех причин на 26% [56, 57].

В другом исследовании [56, 58] было показано, что у пациентов с 1 баллом АХН риск выявления когнитивного дефицита был в 1,45 раза выше, чем у пациентов с 0 баллов, а при наличии 3 баллов авторы наблюдали по крайней мере одну антихолинергическую НР [56, 58].

Для эторикоксиба степень выраженности АХН составляет 1 балл по шкале АСВ [50], а в официальной инструкции по медицинскому применению указаны такие возможные нежелательные реакции, как тревога, депрессия, нарушения концентрации, спутанность сознания и беспокойство, которые потенциально могут быть объяснены его способностью хорошо проникать через ГЭБ и блокировать холинорецепторы [59].

Делирий

Делирий – серьезная, потенциально жизнеугрожающая НР, которая может быть ассоциирована с приемом некоторых НПВС, особенно тех, которые хорошо проникают через ГЭБ [60].

Например, в базе данных eHealthme, 87 из 18488 сообщений о НР на диклофенак за период 1997–2018 годов содержали информацию о развитии делирия [61–65].

НПВП, прием которых ассоциирован с риском нарушений сна, и потенциальные механизмы их развития [70]

| ЛС | Потенциальный механизм НР | Описание НР (серьезность) |
|---|-----------------------------------|---|
| Ацеклофенак, диклофенак | Угнетение синтеза простагландинов | Бессонница, седация (с), необычные сновидения |
| Напроксен, сулиндак | | Бессонница, седация (с) |
| Дексипрофен, декскетопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен | | Бессонница, седация (с) |
| Эторикоксиб | Ингибирование ЦОГ-2 | Бессонница, седация (с) |
| Целекоксиб, парекоксиб | Ингибирование ЦОГ-2 | Бессонница |
| Парацетамол | Ингибирование ЦОГ-3 | |

Примечание: (с) – серьезная НР.

Другими частыми психическими НР, ассоциированными с применением диклофенака, которые потенциально могут быть признаками лекарственного делирия, являются дезориентация, беспокойство, агитация, психоз, изменения личности, тревога, депрессия [61–65].

Потенциальными механизмами развития диклофенак-ассоциированного делирия являются:

- активация микроглии через цГМФ и NO;
- модуляция NMDA-рецепторов;
- модуляция воспалительного процесса диклофенаком за счет частичного агонизма или антагонизма к PPAR-гамма-рецепторам [61–65].

Важно отметить, что диклофенак является одним из метаболитов ацеклофенака [59, 66, 67]. Сам по себе ацеклофенак обладает низкой фармакологической активностью, и его фармакологические эффекты реализуются преимущественно за счет активных метаболитов – диклофенака и 4'-гидроксидиклофенака [59, 66, 67]. Таким образом, следует помнить о потенциальной необходимости соблюдать бдительность и, при необходимости, проводить скрининг делирия у пациентов, принимающих ацеклофенак, особенно имеющих факторы риска развития делирия (длительная иммобилизация, болевой синдром, дегидратация) [68].

Прием НПВП и нарушения сна

Лекарственные, в том числе НПВС-индуцированные расстройства сна, являются частым, но недостаточно эффективно выявляемым клиническим состоянием. Точных эпидемиологических данных нет, но частота развития бессонницы на фоне применения некоторых ЛС может варьировать от 1 до 55% [69].

По данным Sebastiaan Overgeet и соавт. [70], большое количество ЛС, в том числе диклофенак, ацеклофенак, эторикоксиб и др., ассоциированы с риском развития различных нарушений сна (табл. 2).

В статье «Лекарственно-индуцированная инсомния у пациентов пожилого и старческого возраста» О.Д. Остроумовой и соавт. [69] уточняется, что в основе НПВС-индуцированных нарушений сна лежит не сама блокада ЦОГ в ЦНС, но ингибирование синтеза простагландинов (особенно простагландина D2), снижение секреции мелатонина и изменение температуры тела [69]

Нейропротективные эффекты некоторых НПВС

В предыдущих абзацах данной статьи обсуждались потенциальные негативные последствия применения НПВС со стороны ЦНС, однако экспериментальные данные свидетельствуют о том, что некоторые представители НПВС обладают нейропротективными эффектами, например мелоксикам.

Так, в работе P. Goverdhan и соавт. [71] на модели животных (мыши) изучалось влияние мелоксикама, селегилина и одновременного приема этих препаратов на вызванные скополомином нарушения обучения и памяти у мышей.

Для оценки параметров обучения и памяти были проведены тест с прямоугольным лабиринтом, тест в водном лабиринте Морриса, двигательная активность и тест на восхождение на шест.

Также оценивались различные биохимические параметры (ацетилхолинэстераза, 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил, анализ веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, активность каталазы и др.).

Было показано, что мелоксикам, селегилин и совместное введение этих препаратов было ассоциировано с улучшением когнитивных функций, антиамнестическими эффектами и статистически значимо ($p < 0,001$) улучшало память за счет ингибирования перекисного окисления липидов, увеличения эндогенных антиоксидантных ферментов и снижения активности ацетилхолинэстеразы в головном мозге [71].

В исследовании H. Li и соавт. [72] было показано, что мелоксикам значительно улучшал функцию нейронов и когнитивные функции, а также способствовал значительному снижению уровней воспалительных цитокинов у крыс с сахарным диабетом за счет механизмов, опосредованных COX2-PGE 2-EPs-cAMP/PKA [72].

В третьем исследовании [73] изучался терапевтический потенциал нанокапсул, нагруженных мелоксикамом (M-NC), в лечении нарушений памяти, вызванных β-амилоидом (аβ) на мышах, а также оценивалась активность Na⁺, K⁺-АТФазы в гиппокампе. Было выявлено, что введение M-NC способствовало улучшению поведенческих и биохимических показателей, а также улучшению памяти, по всей видимости, за счет механизмов, задействующих Na⁺, K⁺-АТФазу.

Так, в тесте избегания удара электрическим током после обучения введение аβ приводило к уменьшению латентного

периода до перемещения экспериментальных животных на поверхность, где им наносился удар электрическим током. Введение М-НС статистически значимо увеличивало латентное время до перемещения мышей, что было подтверждено результатами двустороннего дисперсионного анализа ($F_{1,20} = 24,37; p < 0,0001$).

Введение животным аβ снижало активность Na^+ , K^+ -АТФазы в гиппокампе мышей на 36%, а прием М-НС также статистически достоверно способствовало восстановлению активности Na^+ , K^+ -АТФазы в гиппокампе ($F_{1,16} = 13,18; p < 0,01$) [73].

В четвертой работе [74] нейропротективное действие мелоксикама изучалось на модели диффузного повреждения головного мозга у крыс линии Sprague – Dawley. Было показано, что введение мелоксикама улучшает неврологический статус у крыс с травматическим повреждением мозга, уменьшение отека головного мозга, уменьшением экстрavasации и сохранению целостности ГЭБ.

Прием мелоксикама также значительно снизил повышенные за счет травмы уровни малонового диальдегида (50 нмоль/г в группе крыс с травмой против 35 нмоль/г в группе крыс с травмой, которым вводили мелоксикам; $p < 0,001$), миелопероксидазы (~7,0 U/г в группе крыс с травмой против ~5,9 U/г в группе крыс с травмой, которым вводили мелоксикам, $p < 0,050$) и восстанавливал содержание глутатиона (1,0 мкмоль/г в группе крыс с травмой против ~1,4 мкмоль/г в группе крыс с травмой, которым вводили мелоксикам; $p < 0,001$) в головном мозге, что свидетельствует о его антиоксидантном действии и защите нейронов от повреждения вследствие оксидативного стресса [74].

Заключение

Прием многих НПВС ассоциирован с риском развития НР (в том числе серьезных и потенциально жизнеугрожающих) со стороны ЦНС и психики. Специалистам практического здравоохранения рекомендуется соблюдать бдительность и регулярно мониторировать состояние пациентов на предмет потенциальных осложнений, вызванных приемом НПВС

Среди всех НПВС выделяется мелоксикам (Мовалис®, «Берингер Ингельхайм Интернешнл»), который способен оказывать нейропротекторный эффект, сохраняя проницаемость ГЭБ, улучшать когнитивные функции и защищать нейроны головного мозга.

Список литературы / References

1. Е. А. Ушквалова, С. К. Зырянов, А. П. Переверзев. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств: Учеб. пособие. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 368 с.: ил. + 12 с. цв. вкл.
Е. А. Ushkalova, S. K. Zyryanov, A. P. Pereverzev. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Textbook. Moscow: LLC «Medical Information Agency», 2018. 368 p.: ill. + 12 p. color incl.
2. Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019; 13 (2): 9–21.
Alekseeva L. I., Taskina E. A., Kashevarova N. G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors and progression, clinical picture, diagnosis, treatment. Modern Rheumatology. 2019; 13 (2): 9–21.
3. Официальный сайт Европейского общества по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic

Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO). Available at: <https://www.esceo.org> (дата обращения 25.11.2021).
European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Available at: <https://www.esceo.org> (date of access 25.11.2021).

4. Официальный сайт Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism, EULAR) Available at: <https://www.eular.org> (дата обращения 25.11.2021).
European League Against Rheumatism (EULAR) Available at: <https://www.eular.org> (date of access 25.11.2021).
5. Проект клинических рекомендаций «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины» Available at: https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/BS_POIB_2020.pdf (дата обращения 25.11.2021).
Draft clinical guidelines «Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back» Available at: https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/BS_POIB_2020.pdf (date of access 25.11.2021).
6. Клинические рекомендации «Подагра» (утв. Минздравом России) Available at: <https://www.consultant.ru> (дата обращения 25.11.2021).
Clinical guidelines «Gout» (approved by the Ministry of Health of Russia) Available at: <https://www.consultant.ru> (date of treatment 11/25/2021).
7. А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова. Лекарственно-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта. Часть 1. Типы и патофизиологические механизмы поражения. Терапия. 2020; 6: 171–183. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.171-183>
A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova. Drug-induced lesions of the gastrointestinal tract. Part 1. Types and pathophysiological mechanisms of damage. Therapy. 2020; 6: 171–183. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.171-183>
8. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P. M., Egger M., Juni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011, Jan 11; 342: c7086. DOI: [10.1136/bmj.c7086](https://doi.org/10.1136/bmj.c7086).
9. Thöne K., Kollhorst B., Schink T. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use and the Risk of Acute Myocardial Infarction in the General German Population: A Nested Case-Control Study. Drugs Real World Outcomes. 2017 Sep; 4 (3): 127–137. DOI: [10.1007/s40801-017-0113-x](https://doi.org/10.1007/s40801-017-0113-x).
10. Mahajan N. S., Mahajan R., Mittal R. NSAID induced hypomania in stable bipolar disorder. Indian J Psychiatry. 2012; 54 (3): 293. DOI: [10.4103/0019-5545.102452](https://doi.org/10.4103/0019-5545.102452).
11. Herpfer I., Lieb K. Substance P receptor antagonists in psychiatry: Rationale for development and therapeutic potential. CNS Drugs 2005; 19: 275–93.
12. Iftikhar K., Siddiq A., Baig S. G., Zehra S. Substance P: A neuropeptide involved in the psychopathology of anxiety disorders. Neuropeptides. 2020 Feb; 79: 101993. DOI: [10.1016/j.npep.2019.101993](https://doi.org/10.1016/j.npep.2019.101993).
13. Vellani V., Franchi S., Prandini M., Moretti S., Castelli M., Giacomoni C., Sacerdote P. Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons. J Pain Res. 2013; 6: 111–20. DOI: [10.2147/JPR.S36916](https://doi.org/10.2147/JPR.S36916).
14. Jin-Li Guo, Yi-Ting Yue, Hong Cheng, Yong-Bo Huang, Wen-Bin Li, Xian-Yan Yan, Chao-Na Gao, Xiu-Juan Guo. The effects of three kinds of non-steroidal anti-inflammatory drugs on postoperative pain and on the serum levels of tumour necrosis factor-α and substance P in paediatric patients following orthopaedic hip surgery. Archives of Medical Science. 2020. DOI: [10.5114/aoms.2020.96992](https://doi.org/10.5114/aoms.2020.96992).
15. Young L. T., Bezchlibnyk Y. B., Chen B., Wang J. F., MacQueen G. M. Amygdala cyclic adenosine monophosphate response element binding protein phosphorylation in patients with mood disorders: Effects of diagnosis, suicide, and drug treatment. Biol Psychiatry. 2004; 55: 570–7.
16. Armao V., Riolo M., Fierro B., Arido P. Seizure following the Use of the COX-2 Inhibitor Etoricoxib. Hindawi. Case Reports in Neurological Medicine. Volume 2017, Article ID 1410759, 3 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/1410759>
17. Sánchez-Hernández M. C., Delgado J., Navarro A. M., Orta J. C., Hernandez M., Conde J. Seizures induced by NSAID. Allergy. 1999 Jan; 54 (1): 90–1. DOI: [10.1034/j.1398-9995.1999.00931.x](https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00931.x).
18. Reynolds J. E. Mefenamic acid. In: Martindale: the extra pharmacopoeia. London: Pharmaceutical Press, 1982: 262–263.
19. Hoppman A., Peden J. G., Ober S. K. Central nervous system side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arch Intern Med 1991; ISL: 1309–1313.
20. Sanchez-Valiente S. Encefalopatía mioclonica originada por el tratamiento con Diclofenac. Rev Neurol 1995; PQ: 1226–1227.
21. Reid E., Winnicka L., Chawla S., Thomas S. V. NSAID-Induced Seizures After an Intentional Overdose. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: A4836
22. Sylvia L. M., Forlenza S. W., Brocavich J. M. Aseptic meningitis associated with naproxen [letter]. Drug Intell Clin Pharm 1988; 22: 399–401.
23. Weksler B. B., Lehany A. M. Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. Drug Intell Clin Pharm 1991; 25: 1183–4.
24. Peck M. G., Joyner P. U. Ibuprofen-associated aseptic meningitis. Clin Pharm. 1982 Nov-Dec; 1 (6): 561–5.
25. Bernstein R. F. Ibuprofen-related meningitis in mixed connective tissue disease. Ann Intern Med. 1980 Feb; 92 (2 Pt 1): 206–7. DOI: [10.7326/0003-4819-92-2-206](https://doi.org/10.7326/0003-4819-92-2-206).
26. Giansiracusa D. F., Blumberg S., Kantrowitz F. G. Aseptic meningitis associated with ibuprofen. Arch Intern Med. 1980 Nov; 140 (11): 1553.
27. Finch W. R., Strotman M. P. Acute adverse reactions to ibuprofen in systemic lupus erythematosus. JAMA. 1979 Jun 15; 241 (24): 2616–8.
28. Samuelson C. O. Jr, Williams H. J. Ibuprofen-associated aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus. West J Med. 1979 Jul; 131 (1): 57–9.
29. Wasner C. K. Ibuprofen, meningitis, and systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1978 Summer; 5 (2): 162–4.
30. Widener H. L., Littman B. H. Ibuprofen-induced meningitis in systemic lupus erythematosus. JAMA. 1978 Mar 13; 239 (11): 1062–4.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар по воспалению и боли

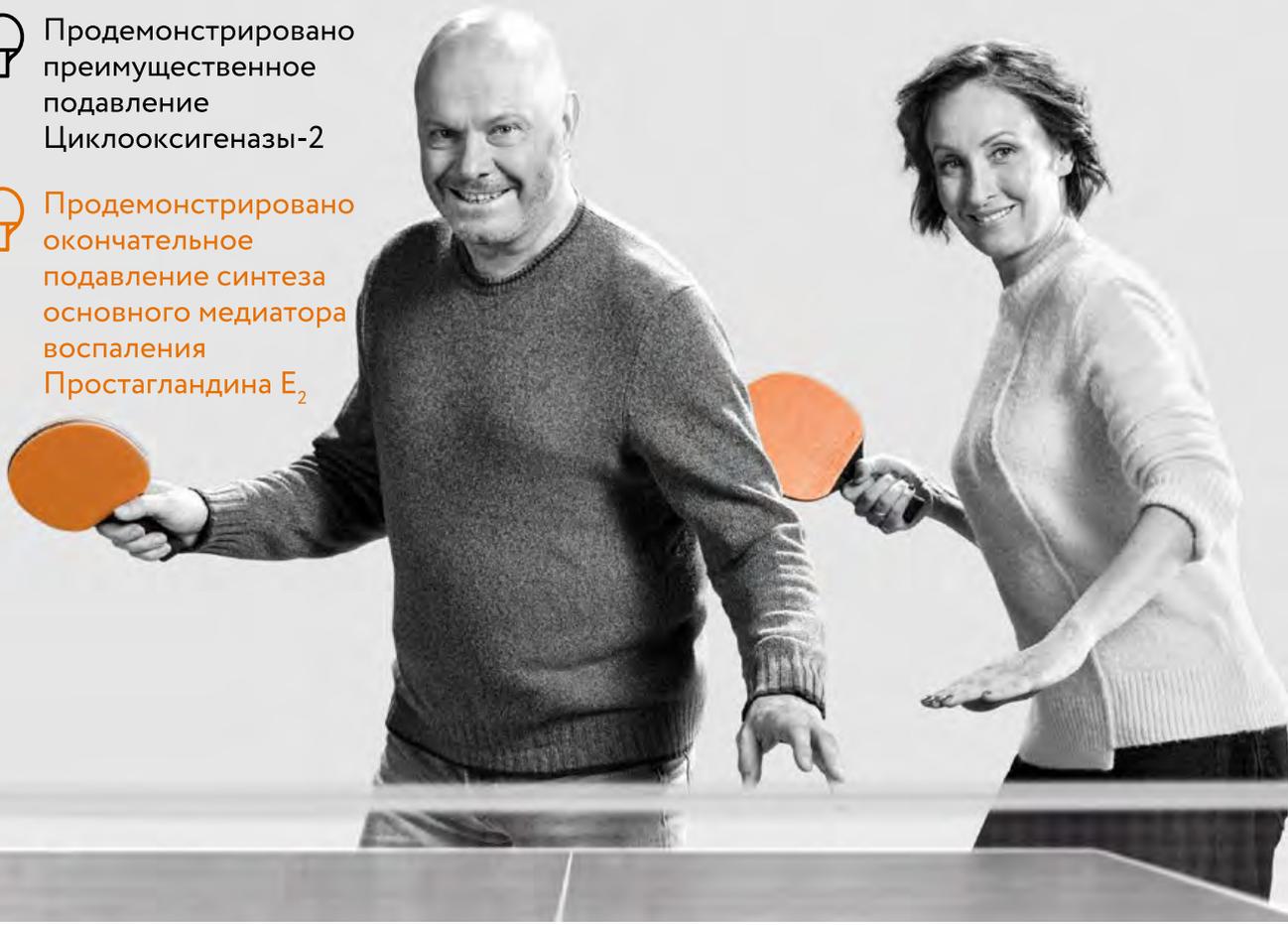
Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}



Продemonстрировано преимущественное подавление Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления Простагландина E₂



25 лет **МОВАЛИС®**
УСПЕХА В РОССИИ

 **Boehringer
Ingelheim**

000 «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.

2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мовалис® (MOVALIS®).

МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки 7,5 мг или 15,0 мг (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения 15 мг (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат — НПВП. **Код АТХ:** M01AC06. **Показания.** *Таблетки:* симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела ≥ 60 кг); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. *Раствор:* стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при: остеоартрите (артроз; дегенеративные заболевания суставов); ревматоидном артрите; анкилозирующем спондилите; других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит), сопровождающихся болью. **Способ применения и дозы:** максимальная рекомендуемая суточная доза — 15 мг, при ювенильном ревматоидном артрите — 7,5 мг в сутки. **Противопоказания (перечень всех противопоказаний представлен в инструкции по медицинскому применению):** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП из-за существующей вероятности перекрестной чувствительности (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника — болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (для раствора для в/м введения). **Побочные эффекты:** анемия; другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; вертиго; боль в животе; диспепсия; диарея; тошнота; рвота; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или концентрации билирубина); ангионевротический отек; зуд; кожная сыпь; повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу; изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °C (раствор для в/м введения), при температуре не выше 25 °C (таблетки). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

PC-RU-101407 от 01.12.2020

31. Bouland D.L., Specht N.L., Hegstad D.R. Ibuprofen and aseptic meningitis. *Ann Intern Med.* 1986 May; 104 (5): 731. DOI: 10.7326/0003-4819-104-5-731_1.
32. Perera D.R., Seiffert A.K., Greeley H.M. Ibuprofen and meningoencephalitis. *Ann Intern Med.* 1984 Apr; 100 (4): 619. DOI: 10.7326/0003-4819-100-4-619_2.
33. Lawson J.M., Grady M.J. Ibuprofen-induced aseptic meningitis in a previously healthy patient. *West J Med.* 1985 Sep; 143 (3): 386-7.
34. Katona B.G., Wigley F.M., Walters J.K., Caspi M. Aseptic meningitis from over-the-counter ibuprofen. *Lancet.* 1988 Jan 2-9; 1 (8575-6): 59. DOI: 10.1016/S0140-6736(88)91040-9.
35. Jensen S., Glud T.K., Bacher T., Ersgaard H. Ibuprofen-induced meningitis in a male with systemic lupus erythematosus. *Acta Med Scand.* 1987; 221 (5): 509-11. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1987.tb01289.x.
36. Ruppert G.B., Barth W.F. Tolmetin-induced aseptic meningitis. *JAMA.* 1981 Jan 2; 245 (1): 67-8.
37. Ballas Z.K., Donta S.T. Sulindac-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med.* 1982 Jan; 142 (1): 165-6.
38. von Reyn C.F. Recurrent aseptic meningitis due to sulindac. *Ann Intern Med.* 1983 Sep; 99 (3): 343-4. DOI: 10.7326/0003-4819-99-3-343.
39. Yasuda Y., Akiguchi I., Kameyama M. Sulindac-induced aseptic meningitis in mixed connective tissue disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1989; 91 (3): 257-60. DOI: 10.1016/0303-8467(89)90121-2.
40. Greenberg G.N. Recurrent sulindac-induced aseptic meningitis in a patient tolerant to other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *South Med J* 1988; 81: 1463-4.
41. Hoppmann R.A., Peden J.G., Ober S.K. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1309-13.
42. Marinac J.S. Drug- and chemical-induced aseptic meningitis: a review of the literature. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 813-22.
43. Batfouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebro-vasculares e renais [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects]. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Apr; 94 (4): 556-63. Portuguese. DOI: 10.1590/S0066-782X2010000400019.
44. Yelehe-Okouma M., Czml-Garon J., Pape E., Petitpain N., Gillet P. Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018 Jun; 32 (3): 252-260. DOI: 10.1111/fcp.12349.
45. Goodwin J.S., Regan M. Cognitive dysfunction associated with naproxen and ibuprofen in the elderly. *Arthritis Rheum.* 1982 Aug; 25 (8): 1013-5. DOI: 10.1002/art.1780250817.
46. Browning C.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and severe psychiatric side effects. *Int J Psychiatry Med* 1996; 26 (1): 25-34.
47. Jiang H.K., Chang D.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. *Clin Rheumatol* 1999; 18 (4): 339-45.
48. Onder G., Pellicciotti F., Gambassi G., Bernabei R. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? *Drugs.* 2004; 64 (23): 2619-27. DOI: 10.2165/00003495-200464230-00001.
49. Wysesbeck A.J., Klein Z., Mane R. Assessment of cognitive function in elderly patients treated with naproxen: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6 (4): 399-400.
50. Kiesel E.K., Hopf Y.M., Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr.* 2018 Oct 11; 18 (1): 239. DOI: 10.1186/s12877-018-0929-6.
51. G. M. Rosa et al. 2013 Informa UK, Ltd. ISSN 1474-0338, e-ISSN 1744-764X.
52. Cook S., Togni M., Schaub M.C., Wenaweser P., Hess O.M. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2006 Oct; 27 (20): 2387-93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl259.
53. Majercak I. The use of heart rate variability in cardiology. *Bratisl Lek Listy* 2002; 103: 368-77.
54. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. 272 с., ил. Polypharmacy in Clinical Practice: Problem and Solutions. Tutorial. 2nd ed., Rev. and add. SPb.: TsOP «Professiya», 2018. 272 p., ill.
55. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru> (дата обращения 25.11.2021).
56. Methodological guidelines. Cognitive disorders in elderly and senile people. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru> (date of treatment 11/25/2021).
57. Camahan R.M., Lund B.C., Perry P.J., Pollock B.G., Culp K.R. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46: 1481-6.
58. Han L., McCusker J., Cole M., Abrahamowicz M., Primeau F., Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001; 161 (8): 1099-105.
59. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 25.11.2021).
60. State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (date of treatment 11/25/2021).
61. Alagiakrishnan K., Wiens C.A. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J.* 2004; 80 (945): 388-393. DOI: 10.1136/pgmj.2003.017236.
62. Gupta D., Javali M., Pradeep R., Mehta A., Acharya P.T., Srinivasa R. Acute confusional state induced by diclofenac: Report and review of literature. *Neuro India [serial online]* 2019 [cited 2021 Nov 8]; 67: 858-61. Available from: <https://www.neurologyindia.com/text.asp?2019/67/3/858/263243>
63. Okumura A., Fukumoto Y., Hayakawa F., Nakano T., Higuchi K., Kamiya H., et al. Antipyretics and delirious behavior during febrile illness. *Pediatr Int* 2006; 48: 40-3.
64. Jain R., Agarwal A., Navjeet K. Delirium in immediate postoperative period in a patient cared for laparoscopic cholecystectomy: A case report. *J Anesth Crit Care Open Access* 2017; 8: 00314.
65. Faaij R.A., Ziere G., Zietse R., Van der Cammen T.J. Delirium due to a drug-drug interaction of lithium and an NSAID. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 275-6.
66. eHealthMe. Diclofenac sodium and Delirium - from FDA reports. Available from: <https://www.ehealthme.com/ds/diclofenac-sodium/delirium/>
67. Электронный ресурс для специалистов практического здравоохранения Drugbank. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06736>. (дата обращения 25.11.2021).
68. An electronic resource for practical health care professionals Drugbank. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06736>. (date of treatment 11/25/2021).
69. Электронный ресурс для специалистов практического здравоохранения Drug-safety-update. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aceclofenac-preservex-updated-cardiovascular-advice-in-line-with-diclofenac-and-cox-2-inhibitors> (дата обращения 25.11.2021).
70. Electronic resource for practical healthcare professionals Drug-safety-update. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aceclofenac-preservex-updated-cardiovascular-advice-in-line-with-diclofenac-and-cox-2-inhibitors> (accessed 11/25/2021).
71. Клинический протокол «Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с высоким риском развития делирия при оказании медицинской помощи в стационарных условиях». Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2019-9/116006-vedenie_pacientov_s_riskom_deliriy.pdf (дата обращения 25.11.2021).
72. Clinical protocol «Management of elderly and senile patients with a high risk of developing delirium in the provision of medical care in inpatient conditions.» Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2019-9/116006-vedenie_pacientov_s_riskom_deliriy.pdf (date accessed 11/25/2021).
73. Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированная инсомния у пациентов пожилого и старческого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (8): 142-152.
74. Ostroumova O.D., Isaev R.I., Pereverzev A.P. Drug-induced insomnia in elderly and senile patients. *Journal of Neurology and Psychiatry.* S. S. Korsakov. 2019; 119 (8): 142-152.
75. Overeem S., Reading P. *Sleep Disorders in Neurology: A Practical Approach.* 2018. 360 p. DOI: 10.1002/9781118777251.
76. Goverdhan P., Sravanthi A., Mamatha T. Neuroprotective effects of meloxicam and selegiline in scopolamine-induced cognitive impairment and oxidative stress. *Int J Alzheimers Dis.* 2012; 2012: 974013. DOI: 10.1155/2012/974013.
77. Li H., Luo Y., Xu Y., Yang L., Hu C., Chen Q., Yang Y., Ma J., Zhang J., Xia H., Li Y., Yang J. Meloxicam Improves Cognitive Impairment of Diabetic Rats through COX2-PGE2-EPs-cAMP/pPKA Pathway. *Mol Pharm.* 2018 Sep 4; 15 (9): 4121-4131. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00532.
78. Janiski F.R., Alves C.B., Ferreira C.F., et al. Meloxicam-loaded nanocapsules as an alternative to improve memory decline in an Alzheimer's disease model in mice: involvement of Na⁺, K⁺-ATPase. *Metab Brain Dis* 31, 793-802 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9812-3>
79. Hakan T., Toklu H.Z., Biber N., Ozevren H., Solakoglu S., Demirturk P., Aker F.V. Effect of COX-2 inhibitor meloxicam against traumatic brain injury-induced biochemical, histopathological changes and blood-brain barrier permeability. *Biochem Res.* 2010 Jul; 32 (6): 629-35. DOI: 10.1179/016164109X1246612122731.

Статья поступила / Received 08.12.21
 Получена после рецензирования / Revised 12.12.21
 Принята к публикации / Accepted 12.12.21

Сведения об авторе

Переверзев Антон Павлович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии.

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

Для переписки: E-mail: terapia_polimorbid@mapo.ru

Для цитирования: Переверзев А.П. Центральные нежелательные реакции НПВС. Медицинский алфавит. 2021; (36): 18-24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-18-24>

About author

Pereverzev Anton P., PhD Med, associate professor at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: terapia_polimorbid@mapo.ru

For citation: Pereverzev A.P. Central adverse drug reactions of NSAIDs. *Medical alpha-bef.* 2021; (36):18-24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-18-24>



ЭЭГ-корреляты уровня работоспособности лиц молодого возраста при стресс-индуцированном бруксизме



А. Е. Барулин

А. Е. Барулин, С. В. Клаучек, А. Е. Клаучек

Кафедра неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Института НМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Установить взаимосвязь нейрофизиологического статуса и уровня работоспособности у молодых лиц с наличием бруксизма.

Материалы и методы. По результатам анкетирования и физического осмотра полости рта были сформированы две группы, состоящие из 64 и 53 человек 20–35 лет, включая мужчин и женщин, с наличием и отсутствием бруксизма. Уровень работоспособности оценивался по результатам сенсомоторного слежения за движущимся объектом (модель Smile). Оценка фоновой записи электроэнцефалограмм проводилась с использованием спектрального анализа. Для статистической обработки данных применялись программы Microsoft Excel и Statistica 10.0.

Результаты. Лица с наличием бруксизма продемонстрировали достоверно более низкий уровень работоспособности при выполнении наиболее сложного режима слежения, достоверно более низкие значения доминирующей частоты и максимальной амплитуды альфа-ритма, а также достоверно более высокие значения доминирующей частоты высокочастотного бета ритма. По результатам регрессионного анализа были установлены значимые коэффициенты, соответствующие параметрам: доминирующая частота альфа-ритма и максимальная амплитуда альфа-ритма. Обнаружена отрицательная взаимосвязь значения ошибки рассогласования при сенсомоторном слежении и величины частоты и амплитуды альфа-ритма.

Заключение. Регрессионные модели отражают взаимосвязь степени ошибки деятельности и выраженности альфа-ритма. С помощью полученных уравнений регрессии возможно определение функционального состояния субъекта согласно данным электроэнцефалограммы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бруксизм, работоспособность, сенсомоторное слежение, биоэлектрическая активность головного мозга.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



С. В. Клаучек



А. Е. Клаучек

EEG-correlates of work efficiency level among young persons with stress-induced bruxism

A. E. Barulin, S. V. Klauček, A. E. Klauček

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To establish the relationship between neurophysiological status and the level of efficiency in young people with bruxism.

Materials and methods. Two groups of 64 and 53 subjects (males and females) aged 20–35 years old with bruxism and non-bruxers were formed according to questionnaire results and physical examination. The level of efficiency was assessed by the results of sensorimotor tracking of a moving object (the 'Smile' model). Spectral analysis was performed for evaluation of the baseline electroencephalograms. Microsoft Excel and Statistica 10.0 programs were used for statistical data processing.

Results. The level of efficiency was statistically significantly lower in the hardest test of Smile model among the individuals with bruxism ($p < 0.05$). The bruxers also demonstrated a significantly lower dominant frequency and maximum amplitude of alpha-rhythm ($p < 0.05$), and significantly higher dominant frequency of beta rhythm ($p < 0.05$). The dominant frequency and the maximum amplitude of the alpha-rhythm are parameters corresponding to significant coefficients of the regression analysis. A negative relationship was found between the degree of error during sensorimotor tracking and the frequency and amplitude of alpha-rhythm.

Conclusion. Regression models present the relationship between the level of efficiency and the alpha-rhythm severity. The regression equations make it possible to determine the functional state of the subject using an electroencephalogram.

KEY WORDS: bruxism, work efficiency, sensorimotor tracking, bioelectrical activity of the brain.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Вступление

Информационно насыщенное общество предъявляет все более высокие требования к молодым специалистам, в частности их профессиональным навыкам, гибкости, мобильности и коммуникации. Под действием стрессоров организм испытывает напряжение, которое компенсируется механизмами адаптации, включающими нейрогуморальные изменения [1]. На этом фоне эмоциональные переживания сопровождаются сокращением жевательной и mimической

мускулатуры и сжатием зубов, что характерно для преодоления сложной ситуации [2]. В этом случае наблюдается влияние состояния центральной и автономной нервной системы на оромандибулярную активность. Так, у лиц с высоким уровнем психического напряжения усиливается симпатический ответ и активируются мотонейроны, вызывающие мышечное напряжение. А в случае возникновения хронического стресса у молодых лиц возможно развитие устойчивых

функциональных нарушений нервно-мышечной системы и в частности парафункций жевательных и мимических мышц [3–5].

В последние годы показано, что такое расстройство, как бруксизм, чаще наблюдается у молодых лиц, снижая их качество жизни и работоспособность [6]. Бруксизм – это произвольный ритмический или спазматический нефункциональный скрежет или стискивание зубов, что обусловлено неконтролируемым сокращением жевательных мышц и может привести к окклюзионной травме. Бруксизм может проявляться как во сне, так и в состоянии бодрствования [7]. Ночной бруксизм определяется как расстройство сна (нарушение движений, связанных со сном), согласно заключению American Academy of Sleep Medicine (2014) [8]. Неврологами бруксизм рассматривается как форма оромандибулярных дистоний [9, 10]. При данной парафункции вовлекается височно-нижнечелюстной сустав, при сокращении височных и жевательных мышц происходит сжатие зубных дуг, а сокращение крыловидных мышц обеспечивает боковые движения нижней челюсти. Бессознательное сжимание и растирание зубов приводит к постепенному повреждению зубного ряда и пародонта, травматизации слизистой оболочки полости рта, гипертрофии жевательных мышц, головной боли и боли в шее, аномалии височно-нижнечелюстного сустава [11].

Окончательная диагностика бруксизма проводится с помощью полисомнографического исследования, однако имеются методические ограничения, обусловленные его сложностью [12]. В данной работе мы предполагаем возможность выявления признаков бруксизма у молодых лиц в рамках стоматологического приема и одновременно характерных для них ЭЭГ-паттернов в состоянии спокойного бодрствования.

Цель исследования

Установить возможность использования взаимосвязи нейрофизиологического статуса и уровня работоспособности у молодых лиц с наличием бруксизма для прогнозирования операторской работоспособности. Для достижения данной цели нами были сформированы следующие задачи:

- оценить уровень работоспособности у лиц с наличием и отсутствием бруксизма;
- провести сравнительный анализ ЭЭГ-характеристик записей, зарегистрированных в состоянии покоя;
- на основании множественного регрессионного анализа выявить вклад паттернов ЭЭГ в оценку функционального состояния лиц с бруксизмом и возможность прогнозирования уровня работоспособности с помощью электроэнцефалографии.

Материалы и методы

Формирование групп сравнения проводилось на базе кафедры ортопедической стоматологии ВолгГМУ ассистентом Ю. В. Агеевой, дальнейший сбор данных проходил на кафедре нормальной физиологии ВолгГМУ. В исследовании приняли участие 64 человека 20–35 лет

с признаками бруксизма. Группу контроля составили 53 добровольца в возрасте от 20 до 35 лет, у которых не было проявлений бруксизма.

Критериями включения были результаты анкетирования и физикального осмотра, включающего экстраоральное и интраоральное обследование с целью оценки состояния зубов и слизистой оболочки полости рта.

Критериями исключения явились наличие хронических заболеваний, психические расстройства, прием медикаментозных препаратов, прием веществ, влияющих на функцию нервной системы (никотин, алкоголь), лица после ортодонтического лечения.

Всем участникам были изложены цели и порядок исследования, возможность прекращения исследования на любом его этапе, что соответствует принципам биоэтической этики, изложенным в документе «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 года с изменениями и дополнениями от 2013 года). Участниками было подписано информированное согласие. Все этапы исследования проводились в первой половине дня (09:00–11:00).

Уровень работоспособности оценивался по результатам сенсомоторного слежения за движущимся объектом (компьютерная модель Smile) [13]. Сенсомоторное слежение представляет собой непрерывную деятельность, в ходе которой исследуемый сопоставляет курсор манипулятора с мишенью, совершающей движения в случайном направлении, в каждый момент времени. Длительность исследования составляет 9 минут, включая три режима слежения, отличающихся по сложности выполнения, то есть каждый последующий период характеризуется повышением скорости движения объекта (задержка в движении объекта для первого периода – 200 мс, для второго – 100 мс, для третьего – 50 мс) и увеличением вариаций заданных направлений движения в плоскости (для первого периода – 100 у. е., второго – 1000 у. е., для третьего – 10000 у. е.). При каждом смещении объекта слежения на одно знакоместо программой фиксировалась величина ошибки (рассогласования) при нахождении местоположения объекта и проводилось сопоставление средних значений ошибки с заданными величинами, допустимыми при эффективной деятельности в каждом режиме.

Запись электроэнцефалограмм проводилась с помощью электроэнцефалографа «Нейрон-спектр» («Нейрософт», Россия). Электроды были расположены соответственно международной схеме «10–20» в 16 монополярных отведениях с референтными ушными электродами (A1, A2). Электроэнцефалограмма регистрировалась в темном хорошо проветриваемом помещении в спокойной обстановке в течение 5 минут, с закрытыми глазами. Оценка фоновой записи ЭЭГ осуществлялась с помощью программного обеспечения электроэнцефалографа. Из анализа были исключены фрагменты глазодвигательных и двигательных артефактов, эпоха анализа составила 10 с (с фильтрами в диапазоне от 0,5 до 30,0 Гц).

Показатели уровня работоспособности у лиц с наличием и отсутствием бруксизма: оценка качества слежения ($M \pm m$)

| Группа обследуемых | Количество наблюдений | 1-й режим слежения | 2-й режим слежения | 3-й режим слежения |
|----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Отсутствие бруксизма | 53 | 3,10 ± 0,06 | 4,40 ± 0,15 | 7,10 ± 0,26 |
| Наличие бруксизма | 64 | 3,30 ± 0,08 | 4,70 ± 0,18 | 7,90 ± 0,24* |

Примечание: * – различия между группами в пределах одного режима слежения статистически достоверны ($p < 0,05$).

Метод спектрального анализа был применен для поддиапазонов ритмов ЭЭГ: дельта (1,5–4,0 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц), бета₁ (13–18 Гц), бета₂ (18–35 Гц). При количественной оценке спектра использовались следующие показатели ЭЭГ: средняя частота (Гц), средняя амплитуда (мкВ), доминирующая частота (Гц), доминирующая амплитуда (мкВ), индекс ритма (%) в лобно-полусных (Fp1, Fp2), лобных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2), височных (T3, T4, T5, T6), лобно-височных (F7, F8) областях головного мозга.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программ Microsoft Excel и Statistica 10 (для Windows, StatSoft). Полученные выборки были проверены на нормальность распределения с использованием *W*-критерия Шапиро – Уилка. В связи с нормальным распределением данных использовались средние арифметические значения (M) и стандартные ошибки (m). Достоверность различий между сравниваемыми группами определялась методами параметрической (*t*-критерий Стьюдента) статистики. Проверка однородности дисперсий выборок выполнялась по критерию Levene.

Для установления взаимосвязи уровня работоспособности и паттернов ЭЭГ у лиц с наличием бруксизма использовали множественный линейный регрессионный анализ. При этом уровень работоспособности рассматривали как зависимую переменную, а показатели ЭЭГ – как независимые:

$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

Для оценки качества модели оценивались коэффициенты детерминации, критерий Фишера, для исключения автокорреляций остатков – коэффициент Дарбина – Уотсона ($1,5 < DW < 2,5$). Корреляционный анализ с определением критерия Пирсона применялся для исключения мультиколлинеарности между объясняющими переменными ($r_{xy} > 0,7$). Критический уровень значимости для достоверности различий всех полученных данных – $p < 0,05$.

Результаты исследования

С целью формирования изучаемой группы проводилось анкетирование с последующим клиническим обследованием, включающим сбор анамнеза, осмотр твердых тканей зубов на наличие трещин и истирания, выявление отпечатков зубов на языке и *linea alba* на внутренней поверхности щеки, пальпацию жевательных мышц (гипертрофия), особенности прикуса, состояние височно-нижнечелюстного сустава. Группу контроля составили лица без клинических признаков бруксизма. Таким образом, были выделены две полярные группы, состоящие из 64 и 53 человек с наличием и отсутствием признаков бруксизма соответственно.

Таблица 2

ЭЭГ-характеристики в группах лиц с наличием и отсутствием бруксизма ($M \pm m$)

| Показатели | Отведения | Наличие бруксизма, $n = 64$ | Отсутствие бруксизма, $n = 53$ |
|-----------------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------------|
| Альфа-ритм | | | |
| Доминирующая частота, Гц | Fp1A1 | 9,1 ± 0,3 | 10,6 ± 0,5 |
| | Fp2A2 | 9,2 ± 0,3 | 10,5 ± 0,6 |
| Максимальная амплитуда, мкВ | Fp1A1 | 33,3 ± 3,8 | 50,3 ± 4,8 |
| | Fp2A2 | 34,1 ± 4,1 | 51,5 ± 5,1 |
| | F3A1 | 35,5 ± 4,2 | 52,8 ± 5,9 |
| | F4A2 | 36,4 ± 4,8 | 56,2 ± 5,8 |
| | C3A1 | 42,2 ± 4,5 | 61,7 ± 5,6 |
| | C4A2 | 41,3 ± 4,4 | 61,3 ± 5,8 |
| | T3A1 | 20,9 ± 2,9 | 33,3 ± 3,7 |
| | T4A2 | 22,6 ± 3,4 | 36,4 ± 4,0 |
| Высокочастотный бета-ритм | | | |
| Доминирующая частота, Гц | Fp1A1 | 22,1 ± 0,5 | 20,6 ± 0,3 |
| | Fp2A2 | 23,2 ± 0,7 | 20,7 ± 0,4 |
| | F3A1 | 22,4 ± 0,5 | 20,5 ± 0,4 |
| | F4A2 | 22,6 ± 0,6 | 20,8 ± 0,6 |
| | C3A1 | 22,7 ± 0,7 | 20,9 ± 0,5 |
| | O1A1 | 23,3 ± 0,9 | 21,1 ± 0,5 |
| | T3A1 | 28,1 ± 0,7 | 20,9 ± 0,6 |
| | T4A2 | 24,3 ± 0,8 | 21,2 ± 0,5 |

Примечание: представлены только значения показателей, имевших статистически значимые различия в пределах одноименного ритма ($p < 0,05$).

На следующем этапе проводился анализ уровня работоспособности в выделенных группах с использованием модели сенсомоторного слежения Smile. Результаты каждого из трех режимов тестирования, различающихся по степени сложности, оценивались по величине средней ошибки (рассогласования), которая сравнивалась с ее допустимыми средними величинами. Значения, принятые для эффективной деятельности: $4,2 \pm 0,15$ у.е. для первого режима, $5,9 \pm 0,25$ у.е. – для второго, $9,1 \pm 0,29$ у.е. – для третьего [14].

Из полученных данных (табл. 1) следует, что в обеих группах исследуемых наблюдалось увеличение ошибки-рассогласования в каждом последующем периоде теста, при этом ошибка не являлась критической, так как не превышала допустимую величину. Статистически значимые различия были выявлены для показателей третьего, наиболее сложного, режима слежения, при выполнении которого лица с наличием бруксизма продемонстрировали достоверно более низкий уровень работоспособности.

Анализ показателей фоновой ЭЭГ (табл. 2) выявил в группе лиц с наличием бруксизма достоверно более

Таблица 3
Показатели множественной регрессии уровня работоспособности
с ЭЭГ-характеристиками альфа-ритма у лиц с наличием бруксизма

| Показатель | Отведение | Бета | t | p |
|--|-----------|--------|--------|--------|
| Левое полушарие (скорректированный $R^2 = 0,809$, $p < 0,001$; $F_{(7, 22)} = 18,6$, $p < 0,001$) | | | | |
| Доминирующая частота, Гц | Fp1A1 | -0,101 | -3,012 | 0,0060 |
| Максимальная амплитуда, мкВ | C3A1 | -0,005 | -3,040 | 0,0050 |
| Правое полушарие (скорректированный $R^2 = 0,714$, $p < 0,001$; $F_{(4, 25)} = 19,1$, $p < 0,001$) | | | | |
| Доминирующая частота, Гц | Fp2A2 | -0,111 | -4,552 | 0,0001 |
| Максимальная амплитуда, мкВ | C4A2 | -0,004 | -2,521 | 0,0180 |

низкие значения доминирующей частоты альфа-ритма в отведениях Fp1A1, Fp2A2 ($p < 0,05$) и максимальной амплитуды альфа-ритма в отведениях Fp1A1, Fp2A2, F3A3, F4A2, C3A1, C4A2, T3A1, T4A2 ($p < 0,05$), а также достоверно более высокие значения доминирующей частоты высокочастотного бета ритма в отведениях Fp1A1, Fp2A2, F3A3, F4A2, C3A1, O1A1, T3A1, T4A2 ($p < 0,05$).

Таким образом, лица с наличием бруксизма характеризовались более низкой частотой и амплитудой альфа-ритма и более высокой частотой высокочастотного бета-ритма в состоянии функционального покоя преимущественно в переднецентральных областях головного мозга.

С целью установления взаимосвязи уровня работоспособности с фоновыми параметрами ЭЭГ у лиц с наличием бруксизма был выполнен множественный регрессионный анализ (табл. 3). Зависимой переменной y выбрано значение рассогласования в наиболее сложном третьем режиме сенсомоторного слежения. Независимыми переменными выступили те ЭЭГ-характеристики, которые имели статистически значимые различия.

При построении корреляционной матрицы была выявлена значительная связь показателей парных отведений (левого и правого, $r_{xy} > 0,7$), что обусловило необходимость построения двух моделей регрессии для каждого полушария.

По результатам регрессионного анализа были установлены значимые коэффициенты, соответствующие параметрам: доминирующая частота альфа-ритма и максимальная амплитуда альфа-ритма и в левом, и в правом полушарии.

Коэффициенты, относящиеся к константам, $b_0 = 9,059$ ($t = 34,17$; $p < 0,001$) и $b_0 = 9,059$ ($t = 34,17$; $p < 0,001$) также были значимы для левополушарной и правополушарной модели соответственно.

Обнаружена отрицательная взаимосвязь значения рассогласования при сенсомоторном слежении и величины частоты и амплитуды альфа-ритма, то есть при уменьшении доминирующей частоты и максимальной амплитуды альфа-ритма прогнозируется увеличение ошибки-рассогласования или снижение уровня работоспособности.

Таким образом, модель множественной линейной регрессии, построенная с участием параметров ЭЭГ в области левого полушария, имеет следующий вид:

$$y = 9,059 - 0,102 \times x_1 - 0,005 \times x_2,$$

где y – ошибка (рассогласование), отражающая снижение уровня работоспособности, x_1 – доминирующая частота альфа-ритма в левом лобно-полюсном отведении, x_2 – максимальная амплитуда альфа-ритма в левом центральном отведении.

Уравнение регрессионной модели с участием ЭЭГ-характеристик в области правого полушария:

$$y = 9,025 - 0,111 \times x_1 - 0,004 \times x_2,$$

где y – ошибка (рассогласование), отражающая снижение уровня работоспособности, x_1 – доминирующая частота альфа-ритма в правом лобно-полюсном отведении, x_2 – максимальная амплитуда альфа-ритма в правом центральном отведении.

Скорректированные коэффициенты детерминации моделей, согласно параметрам левого и правого полушарий, составили $R^2 = 0,809$ и $R^2 = 0,714$ ($p < 0,001$) соответственно, то есть данные показатели альфа ритма ЭЭГ объясняют 80,9 и 71,4% вариабельности уровня работоспособности соответственно.

Значения F-критерия Фишера оказались $F_{(7, 22)} = 18,6 > F_{кр}$ и $F_{(4, 25)} = 19,1 > F_{кр}$ ($p < 0,001$) соответственно, следовательно, коэффициенты R^2 статистически значимы, что позволяет считать уравнения регрессии надежными.

Коэффициенты Дарбина – Уотсона для левополушарной и правополушарной модели оказались равны $DW = 2,22$ и $DW = 2,17$ соответственно, что позволило исключить наличие автокорреляции отклонений.

Обсуждение

Парафункции жевательных мышц, развивающиеся у молодых работоспособных лиц на фоне хронического стресса, могут протекать на протяжении долгого времени и приводить к дефициту сенсомоторных исполнительных функций, что влечет за собой ухудшение как результата деятельности, так и качества жизни. Существует риск развития устойчивых изменений функционального состояния этой группы в связи с тем, что молодые лица, как правило, уделяют недостаточно внимания данной проблеме, что приводит к хронизации процесса и серьезным последствиям для оромандибулярной области.

В результате исследования были выявлены значимые различия нейрофизиологических паттернов между субъектами с наличием и отсутствием бруксизма во время спокойного бодрствования. Субъекты с бруксизмом продемонстрировали достоверно более низкие значения доминирующей частоты и максимальной амплитуды альфа-ритма, а также более высокие значения доминирующей частоты высокочастотных бета колебаний. По данным последних исследований, такое снижение выраженности альфа-ритма и повышение представленности бета-ритма, особенно высокочастотного, связано с состоянием стресса и повышением уровня тревожности [15, 16].

Отечественными и зарубежными исследователями было отмечено, что альфа-активность коррелирует с важными процессами, лежащими в основе обработки информации [17]. Функциональная роль альфа-колебаний связана с восприятием, пространственным вниманием и рабочей памятью [18]. Альфа-ритм вносит значительный вклад в кортикальную пластичность моторной коры [19]. Также было выявлено, что исследуемые с высокой скоростью обработки информации отличаются более высокими значениями частоты альфа-ритма [20]. Таким образом, альфа-ритм, традиционно являясь отражением тормозящих механизмов, в состоянии покоя может позволять предсказывать сенсомоторные характеристики при выполнении различных задач [21].

Исходя из этого нами построены модели множественной регрессии, полученные количественные показатели подтверждают ее качество, то есть данный анализ взаимосвязи позволяет прогнозировать уровень работоспособности у молодых лиц с бруксизмом на основании ЭЭГ-характеристик альфа-ритма в состоянии покоя, в частности доминирующей частоты и максимальной амплитуды в лобноцентральных областях.

Таким образом, были установлены различия в функциональной активности нейронов головного мозга у лиц с наличием и отсутствием бруксизма во время бодрствования. Они сопровождаются достоверным снижением работоспособности у лиц с бруксизмом в наиболее сложном режиме сенсомоторного слежения.

С помощью полученных уравнений регрессии возможно прогностически значимое определение функционального состояния субъекта с использованием доступного в клинике диагностического метода электроэнцефалографии.

Список литературы / References

1. Wieckiewicz M., Paradowska-Stolarz A., Wieckiewicz W. Psychosocial aspects of bruxism: the most paramount factor influencing teeth grinding. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 469187. DOI: 10.1155/2014/469187.
2. Орлова О.Р., Алексеева А.Ю., Мингазова Л.Р., Коновалова З.Н. Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы). *Невроно-мышечные болезни* 2018; 8 (1): 20–7. Orlova O.R., Alekseeva A. Yu., Mingazova L.R., Konovalova Z.N. Bruxism as a Neurological Problem (Literature Review). *Neuromuscular diseases* 2018; 8 (1): 20–7.
3. Lobbezoo F. Bruxism: definition, diagnosis, epidemiology, and etiology. In: *Proceedings of the II Congresso Nazionale GSID (Gruppo di Studio Italiano Disordini Craniomandibolari)*; 2016 July 3–4; Marina di Carrara, Italy. Italy: GSID; 2016. p. 1–5.
4. Abekura H., Tsuboi M., Okura T., Kagawa K., Sadamori S., Akagawa Y. Association between sleep bruxism and stress sensitivity in an experimental psychological stress task. *Biomed. Res.* 2011; 32: 395–399. DOI: 10.2220/biomedres.32.395.

Сведения об авторах

Барулин Александр Евгеньевич, д.м.н., доцент, зав. кафедрой неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации. E-mail: barulin23@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7264-3580

Клаучек Анжелика Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации. E-mail: bubnova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2873-2871

Клаучек Сергей Всеволодович, д.м.н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии. E-mail: s.v.klauchek@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0006-1894

Кафедра неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Института НМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Барулин Александр Евгеньевич. E-mail: barulin23@mail.ru

Для цитирования: Барулин А.Е., Клаучек С.В., Клаучек А.Е. ЭЭГ-корреляты уровня работоспособности лиц молодого возраста при стресс-индуцированном бруксизме. *Медицинский алфавит*. 2021; (36): 25–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-25-29>

5. Smardz J., Martynowicz H., Wojakowska A., Michalek-Zrabcowska M., Mazur G., Wieckiewicz M. Correlation between Sleep Bruxism, Stress, and Depression-A Polysomnographic Study. *J Clin Med.* 2019 Aug 29; 8 (9): 1344. DOI: 10.3390/jcm8091344. PMID: 31470624; PMCID: PMC6781101.
6. Köhler A.A., Hugoson A., Magnusson T. Clinical signs indicative of temporomandibular disorders in adults: time trends and associated factors. *Swedish Dental Journal.* 2013; 37 (1): 1–11.
7. Lobbezoo F., Ahlberg J., Raphael K.G., Wetselaar P., Glaros A.G., Kato T., Santiago V., Winocur E., De Laat A., De Leeuw R., et al. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J. Oral Rehabil.* 2018; 45: 837–844. DOI: 10.1111/joor.12663.
8. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014; 146 (5): 1387–1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970.
9. Голубев В.А. Фокальные и сегментарные формы дистонии. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Шток и др. М.: МЕДпресс-информ. 2002. С. 291–301. Golubev V. A. Focal and segmental forms of dystonia. *Extrapyramidal Disorders: A Guide to Diagnosis and Treatment*. Ed. V. N. Shtok and others. M.: MEDpress-inform. 2002. S. 291–301.
10. Antoun Reyad A., Girgis E., Ayoub A. and Mishriky R. (2020) Bruxism and psychotropic medications, *Progress in Neurology and Psychiatry*, 24 (1), pp. 31–35.
11. Майборода Ю.Н., Хорев О.Ю. Нейромышечная и суставная дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 24 (3): 142–148. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-3-142-148. Mayboroda Yu.N., Khorev O. Yu. Neuromuscular and articular dysfunction of the temporomandibular joint. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017; 24 (3): 142–148. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-3-142-148.
12. Yap A. U., Chua A. P. Sleep bruxism: Current knowledge and contemporary management. *J Conserv Dent.* 2016; 19 (5): 383–389. DOI: 10.4103/0972-0707.190007.
13. Клаучек С.В., Кудрин Р.А., Кочегура Т.Н., Шмидт С.А., Ахундова Р.Е., Фокина А.С. Физиологические основы эффективности операторской деятельности и ее биорезонансная коррекция. Волгоград: Изд-во Волгоград. 2009. 218 с. Klauchek S.V., Kudrin R.A., Kachegura T.N., Schmidt S.A., Akhundova R.E., Fokina A.S. Physiological foundations of the effectiveness of operator activity and its bioresonance correction. *Volgograd: Volgograd Publishing House*, 2009. 218 p.
14. Бубнова А.Е., Науменко А.Е., Клаучек С.В. Физиологические особенности вегетативной реактивности как прогностический критерий критического уровня утомления у операторов. *Вестник ВолГМУ.* 2019. 4 (72). С. 60–64. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-60-64. Bubnova A.E., Naumenko A.E., Klauchek S.V. Physiological features of autonomic reactivity as a prognostic criterion for the critical level of fatigue in operators. *Bulletin of VolgSMU.* 2019.4 (72). P. 60–64. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-4 (72)-60-64.
15. Fares Al-Shargie, Masashi Kiguchi, Nasreen Badruddin, Saraf C. Dass, Ahmad Fadzil Mohammad Hani, and Tong Boon Tang (2016). Mental stress assessment using simultaneous measurement of EEG and fNIRS. *Biomedical Optics Express*. 2016 Oct 1; 7(10): 3882–3898. Published online 2016 Sep 6. DOI: 10.1364/BOE.7.003882.
16. Павленко В.В., Черный С.В., Губкина Д.Г. ЭЭГ-корреляты тревоги, тревожности и эмоциональной стабильности у взрослых здоровых испытуемых. *Нейрофизиология / Neurophysiology*, 2009. Т. 41, № 5. С. 400–408. Pavlenko V.B., Cherny S.V., Gubkina D.G. EEG correlates of anxiety, anxiety and emotional stability in healthy adults. *Neurophysiology*. 2009. T. 41, No. 5. P. 400–408.
17. Zoefel B., Huster R.J., and Hermann C.S. (2011). Neurofeedback training of the upper alpha frequency band in EEG improves cognitive performance. *NeuroImage* 54, 1427–1431. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.078.
18. Sigala R., Haufe S., Roy D., Dinse H.R. and Ritter P. (2014) The role of alpha-rhythm states in perceptual learning: insights from experiments and computational models. *Front. Comput. Neurosci.* 8: 36. DOI: 10.3389/fncom.2014.00036.
19. Ros T., Munneke M.A., Ruge D., Gruzeller J.H., and Rothwell J.C. (2010). Endogenous control of waking brain rhythms induces neuroplasticity in humans. *Eur. J. Neurosci.* 31, 770–778. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07100.x.
20. Klimesch W. (1997) EEG-alpha rhythms and memory processes. *International Journal of Psychophysiology*, 26, 319–340.
21. Zou Q., Ross T.J., Gu H., Geng X., Zuo X.N., Hong L.E., et al. (2013). Intrinsic resting-state activity predicts working memory brain activation and behavioral performance. *Hum. Brain Mapp.* 34, 3204–3215. DOI: 10.1002/hbm.22136.

Статья поступила / Received 09.12.21

Получена после рецензирования / Revised 12.12.21

Принята к публикации / Accepted 13.12.21

About authors

Barulin Alexander E., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Neurology, Psychiatry, Manual Medicine and Medical Rehabilitation. E-mail: barulin23@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7264-3580

Klauchek Anzhelika E., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology, Psychiatry, Manual Medicine and Medical Rehabilitation. E-mail: bubnova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2873-2871

Klauchek Sergey V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Normal Physiology. E-mail: s.v.klauchek@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0006-1894

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Barulin Alexander E. E-mail: barulin23@mail.ru

For citation: Barulin A.E., Klauchek S.V., Klauchek A.E. EEG-correlates of work efficiency level among young persons with stress-induced bruxism. *Medical alphabet*. 2021. (36): 25–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-25-29>

Клинические проявления, диагностика и лечение персистирующей идиопатической лицевой боли



Н. М. Воеводина



А. Н. Баринов

Н. М. Воеводина^{1,2}, А. Н. Баринов¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²АО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва

РЕЗЮМЕ

Персистирующая идиопатическая лицевая боль (ПИЛБ) часто расценивается как недиагностируемое состояние с плохим прогнозом. Объемные исследования по этой теме ограничены, а эффективных методов лечения мало. Даже при установленном диагнозе ПИЛБ, ввиду плохой осведомленности об этиологии и патогенезе развития заболевания, пациенты борются с принятием «всеобъемлющего» расстройства в поисках причин, приведших к заболеванию, и часто проходят ненужные анализы и процедуры в поисках альтернативных диагнозов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: персистирующая идиопатическая лицевая боль, невралгия тройничного нерва, миофасциальная, орофациальная боль.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical manifestations, diagnostics and treatment of persistent idiopathic facial pain

N. M. Voevodina^{1,2}, A. N. Barinov¹

¹Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky of First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²'MEDSI' Group of Companies, Moscow, Russia

SUMMARY

Persistent idiopathic facial pain (PIFP) is often regarded as an undiagnosed condition with a poor prognosis. Extensive research on this topic is limited, and there are few effective treatments. Even with an established diagnosis of PIFP, due to poor awareness of the etiology and pathogenesis of the development of the disease, patients struggle with the acceptance of the 'all-encompassing' disorder in search of the causes that led to the disease and often undergo unnecessary tests and procedures in search of alternative diagnoses.

KEY WORDS: persistent idiopathic facial pain, trigeminal neuralgia, myofascial orofacial pain.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность

К лицевой или орофациальной боли (ОРФБ) относится любой тип боли, локализованный в области, которая ограничена зоной орбит сверху и нижней челюстью снизу с вовлечением полости рта. Исключение составляет зона лба при вовлечении первой ветви тройничного нерва [27].

Эпидемиология: распространенность ОРФБ среди населения варьируется от 1,9 до 3,0% [10, 27]. В большей степени встречается среди женщин (женский пол в соотношении с мужским 2:1).

Орофациальная боль – это широкий термин, включающий в себя целый ряд болевых ощущений в области рта, головы, лица и шеи, которые могут значительно ухудшать качество жизни пациентов. Болезненные состояния могут задействовать различные зоны лицевой области и быть связаны с костно-мышечными, васкулярными и невральными источниками и (или) носить первичный идиопатический характер [31].

Для возможности определения тактики лечения болевого синдрома важно выделять различные типы лицевой боли, поэтому врачам необходимо серьезно отнестись к жалобам каждого пациента на лицевую боль, собрать подробный анамнез заболевания, выполнить

полное физикальное обследование на предмет боли для определения предположительного диагноза [26]. Анамнез боли должен включать такие ключевые моменты, как дата и время появления боли, определение времени возникновения боли (она беспокоит больше в утреннее время, в течение дня или ближе к ночи?), определение длительности болевого синдрома, определение частоты появления болевого синдрома (боль беспокоит в течение часа, дня, недели, месяца?). Локализация и иррадиация могут быть решающими факторами в определении источника боли при хорошей осведомленности врача о дерматоматоме распределения чувствительности и иннервации орофациальной области. Затем необходимо оценить качество и силу боли. Качество обычно подтверждается такими параметрами, как «пульсирующая», «колющая», «тупая» или «острая» боль и т. д. Степень тяжести можно оценить с помощью шкалы боли, такой как визуально-аналоговая шкала (ВАШ). ВАШ варьируется от 1 до 10, где 1 – минимальная боль, а 10 – самая сильная боль, которую только можно вообразить. Затем врач должен оценить факторы, облегчающие и усугубляющие боль. Далее следует оценить влияние боли на качество жизни

пациента. Необходимо спросить: может ли пациент спать с болью, может ли пациент сконцентрироваться и по-прежнему выполнять свою работу с болью на должном уровне, чувствует ли пациент утомление от боли? Как и для всех пациентов с хронической болью, важно получить психологическую оценку, а также полный анамнез используемых лекарственных средств. Далее врач должен задокументировать медицинский, семейный и социальный анамнез, исключив при этом любые стоматологические, орофациальные заболевания или хирургические операции в анамнезе до появления первых симптомов. Затем клиницисты должны провести комплексное физикальное обследование области головы и шеи пациента. Визуальный осмотр области головы и шеи должен быть проведен на предмет повреждений кожи, изменения цвета или отеков. Пальпация лимфатических узлов и слюнных желез должна выполняться, чтобы обнаружить и устранить любые пальпируемые образования, присутствующие в этой области. Затем врач должен исследовать мышцы головы и шеи на предмет чувствительности или наличия триггерных точек. Также следует проверить диапазон движений жевательных мышц и височно-нижнечелюстных суставов. Неврологическое обследование черепных нервов также может выявить основную боль. Далее необходимо провести интратимпанальную аспирацию при любой стоматологической патологии. Твердое и мягкое небо, зубы и слизистая оболочка полости рта необходимо обследовать на предмет повреждений, кариеса или аномалий [40].

Согласно новой Международной классификации орофациальной боли 2020 года 1-го пересмотра (ICOP), выделяют шесть основных причин в патогенезе развития лицевой боли [22]:

- орофациальная боль, связанная с нарушением дентоальвеолярных и связанных с ними структур;
- миогенные орофациальные боли;
- артрогенные боли (патология ВНЧС);
- орофациальная боль, связанная с поражением или заболеванием черепных нервов;
- орофациальные боли, напоминающие первичные головные боли;
- идиопатическая орофациальная боль.

Персистирующая идиопатическая лицевая боль входит в группу идиопатических орофациальных болей согласно обновленной классификации.

Персистирующая идиопатическая лицевая боль (ПИЛБ), ранее называемая атипичной лицевой болью, является мучительным заболеванием лица, которое часто сравнивают с невралгией тройничного нерва (ТН) [28, 30]. Согласно данным Международной классификации орофациальной боли 1-го пересмотра (ICOP) 2020 года, персистирующая идиопатическая лицевая боль (ПИЛБ) – хроническое заболевание, рецидивирующее ежедневно более 2 часов в сутки в течение более 3 месяцев, при отсутствии неврологической симптоматики. ПИЛБ проявляется ежедневной или почти ежеднев-

ной болью, вначале ограничивающейся в локализации, однако со временем может принимать и распространяющийся характер.[1] Клиническая картина ПИЛБ очень изменчива, диагностические критерии нечеткие и неоднозначные, а патофизиология процесса неясна [6, 13, 21, 29]. Болевые ощущения невозможно сопоставить с каким-либо патологическим процессом, и часто ПИЛБ рассматривается как несоразмерный ответ на легкую травму, патофизиология которого изучается в настоящее время. Несмотря на то что в развитии некоторых случаев ПИЛБ играет определенную роль нейропатический механизм [33], нельзя забывать и о других компонентах боли, таких как миофасциальный болевой синдром (МБС), который может быть проигнорирован в развитии ПИЛБ. Важно не упустить из виду МБС, потому что его можно эффективно лечить [18]. Болевой синдром при ПИЛБ характеризуется как глубокий, хотя бывает и поверхностным, а также может иметь тенденцию к вовлечению более широкой области, которая будет выходить за пределы соответствующего дерматома, боль часто локализована в носогубной складке или сбоку подбородка. Пациенты обычно описывают боль как ощущение сдавливания, жжения, сверления и покалывания или как проявление сильной боли, однако при осмотре и обследовании никаких отклонений не отмечено [4, 38]. Боль нечетко локализована и носит обычно односторонний характер, однако в 30–40% случаев может быть двусторонней [25]. Учитывая неоднозначное определение болевого синдрома, возможно использование некорректного классифицирования множества хронических болевых ощущений в лице.

Систематический скрининг выявил, что у 41,3% пациентов, страдающих ПИЛБ или синдромом жжения во рту, имелось большое депрессивное расстройство в анамнезе до возникновения орофациальной боли [37]. Существуют затруднения в трактовании эпидемиологических данных, так как ПИЛБ имеет достаточно общие критерии в своем определении. На основании проведенных исследований предположительная распространенность ПИЛБ составляет приблизительно 0,03%, а показатель заболеваемости составляет 4,4 на 100 тысяч человеко-лет [24, 28]. Значительная часть пациентов – это женщины в возрасте от 40 лет и старше [25].

Клиницистам следует строго дифференцировать ПИЛБ от иных хронических болевых расстройств орофациальной локализации, имитирующих ее, например тригеминальная невралгия с постоянной сопутствующей болью, болезненная посттравматическая невропатия тройничного нерва, миогенная лицевая боль и другие [35]. Точный диагноз является залогом успешной терапии и предотвращения потенциально серьезных последствий [35].

Лечение ПИЛБ является симптоматическим и неспецифичным и основывается на рекомендациях лечения хронической боли [6]. В настоящее время основой лечения являются трициклические антидепрессанты в низких дозах. Если нет противопоказаний, amitриптилин остается основным препаратом выбора в начальной дозе

от 25 до 100 мг в день [7]. Если ТЦА противопоказаны или неэффективны, существуют ряд фармакологических препаратов второго ряда, которые доказали эффективность, включая определенные СИОЗС, СИОЗСН и противосудорожные препараты. Среди антидепрессантов второго ряда наиболее предпочтительны венлафаксин и флуоксетин [7, 12]. Что касается противосудорожных препаратов, можно попробовать прегабалин и габапентин [34]. Следует отметить, что когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) в качестве дополнения к терапии антидепрессантами дает лучшие результаты, чем терапия только антидепрессантами. К несчастью, доказательства эффективности лечения RIFP, будь то трициклические антидепрессанты, когнитивная и поведенческая терапия, антидепрессанты, противоэпилептические препараты, низкоуровневый лазер, блокада клиновидно-небного ганглия, не являются адекватными в лечении болевого расстройства, поэтому для облегчения боли и улучшения состояния следует использовать мультимодальные подходы [18].

Пациенты часто с трудом принимают этот диагноз, что затрудняет лечение. Они часто убеждены, что их боль вызвана, возможно, инфекцией или опухолью, или что врач не имеет возможности правильно диагностировать их недуг. Эти заблуждения обычно приводят к тому, что пациенты обращаются в различные медицинские центры за вторым мнением в поисках более удовлетворительного диагноза. Впоследствии они могут пройти инвазивные и ненужные процедуры, которые практически не снимут болевых ощущений. Подобные ситуации слишком распространены и подчеркивают необходимость тщательного обучения пациентов при постановке такого диагноза, как ПИЛБ. Кроме того, лечение боли у этих пациентов часто осложняется как физическими, так и психологическими сопутствующими заболеваниями. Поэтому многопрофильное общение между медицинским, стоматологическим, неврологическим, психологическим и психиатрическим специалистами имеет решающее значение при лечении этой группы пациентов [38].

Миофасциальный болевой синдром (МБС) – это совокупность симптомов и признаков, возникающих в результате наличия триггерных точек (ТТ) в скелетных мышцах. Считается, что ТТ представляют собой небольшие болезненные мышечные уплотнения, которые при стимуляции или раздражении передают боль в отдаленные участки тела. Появление ТТ является результатом острой или хронической мышечной перегрузки, которая приводит к сегментарной регуляции двигательных функций, коррелирующей с сокращением саркомера, и выработке способных к восприятию передачи боли нейротрансмиттеров и цитокинов [17]. Напряжение в мышечной мускулатуре и миофасциальной триггерной точке МТТ сохраняется в течение длительного времени после разрешения острого причинного события и может рецидивировать из-за повторного сокращения мышц. Гипотеза развития МТТ постулирует, что продолжительное или повторяющееся

сокращение мышц приводит к локализованному повышению внутримышечного давления, которое способствует сужению капилляров или небольших артериол, вызывая ограниченную ишемию мышц и гипоксию [4].

Чаще всего при МБС в лицевой области ТТ встречаются в мышцах жевательной мускулатуры, а также перикраниальной мускулатуре и мышцах шеи. Синдром диагностируется на основании анамнеза и физического осмотра при наличии локальной болезненности мышечного уплотнения, при механической стимуляции которого болевые симптомы пациента воспроизводятся полностью или частично [15, 19]. Пациенты с МФБ жалуются на ощущаемую глубокую тупую боль, которая может диффузно распространяться по всему лицу и вискам, боль преимущественно односторонняя и имеет тянущий, ноющий, распирающий характер. [2, 16, 36, 39]. Болевой синдром может быть локализован в аурикулярной, жевательной, височной, лобной и заушной областях и, как правило, иррадирует в различные области головы, лица, орбиты, ротовой полости, зуб и шеи. Широкая иррадиация болевого синдрома наводит клинициста на ошибочные диагнозы, которые в дальнейшем сопровождаются необоснованными врачебными манипуляциями. Пациенты могут сообщать, что интенсивность болевого синдрома повышается при жевании пищи, разговоре, психоэмоциональном напряжении, при поднятии тяжелых вещей или долговременном нахождении в вертикальном положении. Следует обращать внимание на пациентов со спазмом жевательных мышц, проявляющимся бруксизмом. Изначально возникает переутомление мышц на фоне чрезмерной нагрузки, осложняющееся впоследствии скованностью мышц в утреннее время и ограничением подвижности нижней челюсти, далее подключается МБС [1].

Дифференциальный диагноз рекомендуется проводить с артрогенными болевыми синдромами, связанными с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), объемными образованиями в орофациальной области, с невралгией тройничного нерва, невропатической лицевой болью и т. д. Наиболее затруднительным является проведение дифференциального диагноза миофасциальной лицевой боли и ПИЛБ. Миофасциальные триггерные точки в мышцах шеи и лица убедительно свидетельствуют о том, что, по крайней мере, часть ПИЛБ вызывается миофасциальными триггерами [20].

Невралгия тройничного нерва, традиционно называемая *tic douloureux*, представляет собой хроническое невропатическое болевое расстройство, характеризующееся спонтанными и вызванными приступами боли, подобной удару электрическим током, или колющей боли в области лица. Плохое качество жизни и суицид в тяжелых случаях являются характерной чертой расстройства [14, 41].

Классификация невралгии тройничного нерва была принята несколькими профессиональными сообществами и выстроена на основе ее характеристик (описания) представленного в Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ) [32]. Диагноз невралгии тройничного нерва является клиническим и основан на трех

основных критериях: боль ограничена зоной иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва; проявляется внезапными, интенсивными и очень короткими (от 1 секунды до 2 минут, но обычно несколько секунд) пароксизмами боли, которые описываются как «удар», «шок» или «ощущение поражения электрическим током»; боль вызвана безобидными раздражителями на лице или внутриротовой области тройничного нерва. Спровоцированная пароксизмальная боль характерна для невралгии тройничного нерва и регистрируется у 91–99% пациентов, указывая на то, что эта особенность может быть патогномична для невралгии тройничного нерва [9, 11, 26, 32]. Боль при невралгии тройничного нерва чаще всего распространяется на вторую (верхнечелюстного) или третью (нижнечелюстного) ветви тройничного нерва, причем правая сторона лица поражается чаще, чем левая. Двусторонняя невралгия тройничного нерва встречается редко и должна вызывать беспокойство по поводу лицевой невралгии из-за основного неврологического заболевания или неневрологического заболевания, поражающего череп. Заболеваемость невралгией тройничного нерва выше среди женщин, чем среди мужчин, и увеличивается с возрастом [23].

Многие формы лицевой боли отождествляют с невралгией тройничного нерва, но они, вероятно, являются отдельными проявлениями, иногда относящимися к категории «атипичной лицевой боли» или «болезненной нейропатии тройничного нерва». Задняя треть волосистой части головы, наружное ухо (за исключением козелка) и кожа над углом нижней челюсти не иннервированы тройничным нервом и не являются местами боли при невралгии тройничного нерва, боль в этих областях предполагает альтернативный процесс. Боль при невралгии тройничного нерва может быть вызвана обычными жестами (действиями, телодвижениями), выполняемыми в повседневной жизни, прикосновением салфетки к верхней губе или даже легким ветерком. Местоположение боли не всегда соответствует месту сенсорного триггера. Например, раздражители в нижней губе и вокруг нее могут вызывать боль в виске, а сенсорные триггеры в боковых частях носа могут вызывать простреливающую боль, иррадиирующую в сторону лба или верхней губы.

Обследование при невралгии тройничного нерва включает осмотр лица, когда пациент усаживается и находится полностью в неподвижном состоянии. При спонтанном пароксизме невралгии тройничного нерва врач может заметить мигание или небольшое движение рта, о котором пациент не подозревает [11]. Реже во время пароксизмального приступа может произойти сильное (насильственное) сокращение лицевых мышц, называемое «судорожным тиком». При исследовании сенсорных волокон в случае невралгии тройничного нерва данных за нарушение чувствительности в большинстве случаев нет, хотя некоторые пациенты сообщают об участках с легкой гипестезией.

Различают три типа невралгии тройничного нерва: классический, вторичный и идиопатический. Классический тип, который является наиболее распространенным, вызван внутричерепным сосудистым сдавлением корешка тройничного нерва. «Заинтересованным» сосудом обычно

является верхняя мозжечковая артерия, которая вызывает морфологические изменения в прилежащем корешке тройничного нерва. Вторичная невралгия тройничного нерва, которая составляет примерно 15% случаев, связана с идентифицируемым неврологическим заболеванием, таким как рассеянный склероз или опухоль в мостомозжечковом углу, которая изменяет зону входа корешка тройничного нерва или в противном случае сдавливает нерв в экстракраниальном отделе. Идиопатическая невралгия тройничного нерва, при которой не удается обнаружить явную причину нервного поражения, составляет примерно 10% случаев. Клинические признаки классической и вторичной невралгии тройничного нерва схожи, хотя пациенты со вторичной невралгией тройничного нерва обычно моложе и с большей вероятностью имеют потерю чувствительности на части лица и более склонны к двусторонней боли. Три формы невралгии тройничного нерва могут быть клинически неразличимы, поэтому при первоначальном установлении причин рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием для исключения рассеянного склероза и образования мозжечка. Недавнее исследование показало, что у пациентов с семейным анамнезом классической или идиопатической невралгии тройничного нерва выделены редкие варианты генов, кодирующие потенциалзависимые ионные каналы, но частота и клиническое значение этого открытия пока неизвестны [9].

Целью научного исследования является выявление различий в клинических особенностях течения, а также установление психофизиологических отличий при разных фенотипах ПИЛБ, оказывающих влияние на результативность лечения.

Материал и методы

Осмотрены 32 пациента с изначально установленным в разных медицинских организациях РФ диагнозом ПИЛБ, и лишь у 4 (12,5%) исследуемых он был окончательно утвержден согласно критериям Международной классификации орофациальной боли 1-го пересмотра (ICOP) 2020 года. У 21 (65,6%) пациента выявлен болевой синдром миогенного характера, у 7 (21,9%) пациентов – хроническая тригеминальная невралгия.

В исследовании сопоставлялись данные клинического осмотра, опросников и шкал (опросник Освестри, DN 4, краткий болевой опросник, оценочная шкала LANSS) у пациентов с разными фенотипами ПИЛБ для подбора терапии. Данные сопоставлялись с нейровизуализацией (рентгенография, КТ, МРТ) и другими параклиническими методами для оценки степени вовлечения в патологический процесс тройничного, языкоглоточного и блуждающего нервов, в том числе височно-нижнечелюстного сустава, жевательных мышц и иных анатомических структур лицевой области. Изучалась эффективность медикаментозного и немедикаментозного лечения у группы лиц с хронической персистирующей идиопатической болью, оценивался уровень качества жизни исследуемых с ПИЛБ.

Результаты и обсуждение

Группа исследуемых с изначальным диагнозом ПИЛБ прошла клинический осмотр, нейровизуализационные исследования (КТ, МРТ, рентгенографию), консультации оториноларингологов, стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, нейрохирургов в случае необходимости, также были заполнены шкалы и опросники, на основании чего произошла сепарация на три группы.

В результате 4 пациентам был поставлен диагноз «истинная ПИЛБ», в группе которых были выявлены следующие данные согласно шкалам и опросникам: опросник Освестри – $\mu = 27\%$, DN4 – $\mu = 2$ балла, краткий болевой опросник – $\mu = 6,5$ балла, шкала LANSS – $\mu = 3$ балла, HADS – $\mu = 11$ и 16.

У 7 исследуемых установлен диагноз «хроническая тригеминальная невралгия» (ХТН). Полученные результаты: опросник Освестри – $\mu = 30\%$, DN4 – $\mu = 6$ баллов, краткий болевой опросник – $\mu = 6$ баллов, шкала LANSS – $\mu = 16$ баллов, HADS – $\mu = 10$ и 18.

У 21 пациента была установлена миогенная орофациальная боль, среди которых было 2 пациента с сочетанной ПИЛБ и 1 (0,310%) пациент, имевший сочетание миогенной боли и посттравматической тригеминальной невралгии. Также в группе пациентов с миогенной болью было выявлено 2 (0,625%) пациента с синдромом Игла – Стерлинга и наличием триггерных точек в области жевательных и щилоподъязычных мышц. Полученные результаты: вопросник Освестри – $\mu = 9\%$, DN4 – $\mu = 0$ баллов, краткий болевой опросник – $\mu = 4,2$ балла, шкала LANSS – $\mu = 2$ балла, HADS – $\mu = 10$ и 11.

Показатели DN4 были меньше в группах ПИЛБ и миогенной орофациальной боли в отличие от группы исследуемых с ХТН в результате сравнения. Согласно данным краткого болевого опросника и опросника Освестри, значимой статистической разницы среди исследуемых с ПИЛБ и ХТН установлено не было. Следует подчеркнуть, что, по данным опросника Освестри, индекс ответов был больше на 16% у лиц с ПИЛБ, чем у пациентов с миогенной орофациальной болью.

При тригеминальной невралгии было выявлено 4 (1,250%) пациента с классической формой невралгии тройничного нерва (НТН), подразумевающей наличие нейроваскулярного конфликта. У 1 (0,310%) пациента была выявлена вторичная (НТН), вызванная дебютом рассеянного склероза. У 2 (0,625%) пациентов была выявлена идиопатическая (НТН), клиническая картина которых, напоминала ПИЛБ.

Было выявлено 2 (0,625%) пациента, у которых была обнаружена ПИЛБ в сочетании с миогенными болями. Триггерными точками являлись *m. pterygoideus lateralis* в одном случае, и средняя порция *m. temporalis* – во втором. Депрессивные расстройства у пациентов с ПИЛБ и невралгией тройничного нерва, по сравнению с группой с МБС, были статистически значимы и больше, чем в группе пациентов с МБС.

При сопоставлении клинических и психофизиологических особенностей с различными фенотипами орофациальной боли была выявлена большая распространенность

развития тревожных и депрессивных расстройств в группе пациентов с ПИЛБ и ХТН, что обосновывает вовлечение когнитивно-поведенческой терапии наряду с фармакотерапией депрессии. Базовая психофармакотерапия хронического невропатического и ноципластического болевого синдрома у пациентов с ПИЛБ и ХТН заключается в назначении препаратов, механизм действия которых связан с блокадой обратного нейронального захвата моноаминов (серотонина и норадреналина) в центральной нервной системе (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСиН). Развитие анальгетического эффекта при назначении СИОЗСиН пациентам с хронической болью связано с увеличением активности антиноцицептивной системы, которое происходит в результате потенцирования серотонин- и норадренегического торможения ноцицептивных нейронов, в результате угнетения обратного захвата моноаминов пресинаптическими окончаниями. Это приводит к накоплению медиаторов в синаптической щели и повышению эффективности моноаминергической синаптической передачи в антиноцицептивной системе, подавляющей тригеминальную ноцицептивную афферентацию.

В Российской Федерации из группы СИОЗСиН для лечения хронических болевых синдромов зарегистрированы только препараты дулоксетина в дозе 60 мг в сутки. В нашем исследовании пациенты получали оригинальный дулоксетин с дальнейшим переводом на дженерические препараты дулоксетина. В рамках данного исследования не все дженерические препараты дулоксетина показали идентичную переносимость. Сходную с оригинальным дулоксетином переносимость продемонстрировал дулоксетин производства компании «Адамед» (Депралат).

В группе пациентов с миофасциальной орофациальной болью следует обратить внимание на использование миорелаксирующих капв в ночное время, на расслабление жевательных мышц методом постизометрической релаксации. В большем количестве случаев необходим прием НПВС и миорелаксантов.

Выводы

Стремление применять ПИЛБ, как диагноз исключения, затрудняет интерпретацию этой боли в связи со значительным количеством ошибочно установленных ранее диагнозов. Важен междисциплинарный подход с целью исключить иные причины орофациальной боли. Чтобы уточнить диагноз, необходимо исключить ортодонтическую, нейрохирургическую и отоларингологическую этиологии заболевания, а также инфекционно-воспалительные процессы и новообразования [1]. Прицельный клинический осмотр рекомендуется дополнять данными компьютерной томографией для выявления синдрома Игла – Стерлинга и магнитно-резонансной томографией для установления нейроваскулярного конфликта, которые могут являться первоначальными источниками болевого синдрома в лицевой области.

При диагностике ПИЛБ важен мультидисциплинарный подход для устранения вторичных источников в развитии боли, сопутствующих психических заболеваний и иных причин орофациальной боли, например тригеминальной невралгии.

Новая ЖИЗНЬ

БЕЗ
депрессии
и боли!

ДЕПРАТАЛ®

(дулоксетин от Адамед)

препарат первого выбора при невропатической боли¹,
депрессии, сопровождающейся болевым синдромом²
и тревожном расстройстве⁷



ЭФФЕКТИВНОСТЬ:

- Современный антидепрессант 3-го поколения³
- Обладает антидепрессивным, противотревожным, обезболивающим действием⁴.
- Эффективнее других при сочетании депрессии и болевых синдромов⁵.



БЕЗОПАСНОСТЬ:

Хорошо переносится: не влияет на вес, редко вызывает сексуальную дисфункцию⁴.



УДОБСТВО ПРИЕМА:

Депралал® выпускается в таблетках кишечнорастворимых, покрытых пленочной оболочкой, удобных для проглатывания⁶.

¹ НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению / Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В., Балязин В.А., Баранцевич Е.Р., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Бельская Г.Н., Быков Ю.Н., Данилов А.Б., Доронина О.Б., Древаль О.Н., Евсеев М.А., Загорюлько О.И., Исагулян Э.Д., Калинин П.П., Каракулова Ю.В., Каратеев А.Е., Копенкин С.С., Курушина О.В., Медведева Л.А., Парфенов В.А., Сергиенко Д.А., Строчков И.А., Хабиров Ф.А., Широков В.А. – Москва, 2020. – 88 с.

² Michael J Detke Duloxetine, 60 Mg Once Daily, for Major Depressive Disorder: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial J Clin Psychiatry 2002 Apr;63(4):308-15.

³ О.П. Вертоградова, О. В. Моисейчева Особенности диагностики депрессии при лечении Симбалтой Социальная и клиническая психиатрия 2009г №4 42-46. УДК 616.895.4-085:615.214

⁴ Ю.В. Быков, Р.А. Беккер, М.К. Резников Депрессии и резистентность Практическое руководство. Москва РИОР: ИНФРА-М, 2013. 374 с

⁵ Kuga A, Tsuji T, Hayashi S, Fujikoshi S. An observational study of duloxetine versus SSRI monotherapy in Japanese patients with major depressive disorder: subgroup analyses of treatment effectiveness for pain, depressive symptoms, and quality of life. Neuropsychiatr Dis Treat 2017; 13: 2115-24.

⁶ Инструкция по применению лекарственного препарата Депралал®.

⁷ Клинические рекомендации Генерализованное тревожное расстройство. Российское общество психиатров, 2019г.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Ввиду широкой вариативности хронических сенсорных ощущений при лицевой боли имеются сложности диагностики ПИЛБ, в связи с чем нами осуществляются валидация и модификация существующих критериев ПИЛБ с целью дальнейшего создания алгоритмов диагностики лицевой боли и стратификации терапии. Обезболивающий эффект СИОЗСиН – дулоксетина при ПИЛБ достигается за счет активации антиноцицептивной системы, и вероятно, тимолептического действия. Применение совместно с психофармакотерапией обучения больных на школах лицевой боли с использованием кинезиотерапии и кратковременных психологических интервенций (когнитивно-поведенческой терапии, гипнотерапии и др.) при ПИЛБ изменяет отношение пациентов к своему заболеванию, улучшает настроение и комплаенс больных, устраняя эмоциональное напряжение и дезадаптивные установки, связанные с болью, что благоприятно отражается на снижении болевого синдрома и социальной адаптации.

Список литературы / References

- Aljuboori Z., Nauta H. J. Multiple recurrences of trigeminal neuralgia caused by deformation of the trigeminal nerve. *Cureus* 2019, 20, e6433.
- Benoliel R., Birman N., Eliav E., et al. The International Classification of Headache Disorders: Accurate diagnosis of orofacial pain? *Cephalalgia* 2008; 28 P. 752–762.
- Benoliel R., & Gaul C. (2017). Persistent idiopathic facial pain. In *Cephalalgia* (Vol. 37, Issue 7, pp. 680–691). SAGE Publications Ltd. P. 1–12.
- Bron C., Dommerholt J.D. Etiology of myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep* 2012; P. 16.
- Chronic Facial Pain: Trigeminal Neuralgia, Persistent Idiopathic Facial Pain, and Myofascial Pain Syndrome – An Evidence-Based Narrative Review and Etiological Hypothesis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17 (19), P. 7012.
- Clarkson E., & Jung E. (2020). Atypical Facial Pain. In *Dental Clinics of North America* (Vol. 64, Issue 1, pp. 249–253). W.B. Saunders. P. 1–5.
- Cornelissen P., van Kleef M., Mekhail N., Day M., van Zundert J. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 3. Persistent idiopathic facial pain. *Pain Pract.* 2009; 9 (6) P. 443–8.
- Crucchi G., Di Stefano G., & Truini A. (2020). Trigeminal Neuralgia. *New England Journal of Medicine*, 383 (8), P. 754–762.
- Crucchi G., Finnerup NB, Jensen TS, et al. Trigeminal neuralgia: new classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology* 2016;87: P. 220–8.
- De Leeuw R., Klasser G.D. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management. 5th ed. Chicago, IL. Quintessence Publishing, 2013. P. 83–101.
- Di Stefano G., Maarbjerg S., Nurmiikko T., Truini A., Crucchi G. Triggering trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2018; 38: P. 1049–56.
- Forsell H., Tasmuth T., Tenovuo O., Hampf G., Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain.* 2004; 18 (2) P. 131–7.
- Forsell H., Tenovuo O., Silvoniemi P., Jaaskelainen SK. Differences and similarities between atypical facial pain and trigeminal neuropathic pain. *Neurology*, 2007; 69 (14) P. 1451–1459.
- Freeman R., Edwards R., Baron R., et al. AAPT diagnostic criteria for peripheral neuropathic pain: focal and segmental disorders. *J Pain* 2019; 20: P. 369–93.
- Fernández-de-Las-Peñas C., Dommerholt J. International Consensus on Diagnostic Criteria and Clinical Considerations of Myofascial Trigger Points: A Delphi Study. *Pain Med.* 2018, P. 19, 142–150.

- Fernandez-de-Las-Penas C., Galan-Del-Rio F., AlonsoBlanco C., et al. Referred pain from muscle trigger points in the masticatory and neck-shoulder musculature in women with temporomandibular disorders. *J Pain* 2010; 11: P. 1295–1304.
- Gerwin R.D.; Cagnie B.; Petrovic M.; Van Dorpe J.; Calders P.; De Meulemeester K. Foci of Segmentally Contracted Sarcomeres in Trapezius Muscle Biopsy Specimens in Myalgic and Nonmyalgic Human Subjects: Preliminary Results. *Pain Med.* 2020, P. 2.
- Gerwin R. (2020). Chronic Facial Pain: Trigeminal Neuralgia, Persistent Idiopathic Facial Pain, and Myofascial Pain Syndrome – An Evidence-Based Narrative Review and Etiological Hypothesis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17 (19), P. 7012.
- Gerwin R.D. Diagnosis of myofascial pain syndrome. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2014, P. 25, 341–355.
- Gerwin R.D. Myofascial Trigger Point Pain Syndromes. *Semin. Neurol.* 2016, P. 36, 469–473.
- Ghurye S., McMillan R. Orofacial pain – an update on diagnosis and management. *Br Dent J.* 2017; 223 (9) P. 639–647.
- International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) P. 211–212.
- Katusic S., Beard CM, Bergstralh E., Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945–1984. *Ann Neurol* 1990; 27: P. 89–95.
- Koopman JS, Dieleman JP, Huygen FJ, et al. Incidence of facial pain in the general population. *Pain* 2009; 147 P. 122–127.
- Maarbjerg S., Wolfram F., Heinskou T.B., Rochat P., Gozalov A., Brennum J., ... Bendtsen L. (2016). Persistent idiopathic facial pain – a prospective systematic study of clinical characteristics and neuroanatomical findings at 3.0 Tesla MRI. *Cephalalgia*, 37 (13), 1231–1240. P. 1–10.
- Maarbjerg S., Gozalov A., Olesen J., Bendtsen L. Trigeminal neuralgia – a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache* 2014; 54: P. 1574–82.
- Macfarlane T. V., Beasley M., Macfarlane G. J. Self-reported facial pain in UK biobank study: prevalence and associated factors. *J Oral Maxillofac Res.* 2014 Jul. 5 (3): e2. P. 1–13.
- Mueller D., Obermann M., Yoon M.-S., Poitz F., Hansen N., Slomke M.-A., ... Katsarava Z. (2011). Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: A population-based study. *Cephalalgia*, 31 (15), P. 1542–1548.
- Nobrega JC, Siqueira SR, Siqueira MJ, Teixeira MJ. Differential diagnosis in atypical facial pain: a clinical study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65 (2A) P. 256–261.
- Obermann M., Holle D., Katsarava Z. Trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain. Expert review of neurotherapeutics. 2011; 11 (11) P. 1619–29.
- Sarlani E., Balciunas B. A., Grace E. G. Orofacial pain – part I: assessment and management of musculoskeletal and neuropathic causes. *AACN Clin Issues.* 2005. 16 (3) P. 333–346.
- Scholz J., Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 2019;160: P. 53–9.
- Siqueira S. R.; Siviero M.; Alvarez F. K.; Teixeira M. J.; Siqueira J. T. Quantitative sensory testing in trigeminal traumatic neuropathic pain and persistent idiopathic facial pain. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2013, P. 71, 174–179.
- Sommer C. Patientenkarrieren. *Der Schmerz.* 2004; 18 (5) P. 385–91.
- Sotarra-Figueroa D., Sánchez-Torres A., Valmaseda-Castellón E., & Gay-Escoda C. (2016). Continuous neuropathic orofacial pain: A retrospective study of 23 cases. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8 (2). P. 153–159.
- Svensson P. and Graven-Nielsen T. Craniofacial muscle pain: Review of mechanisms and clinical manifestations. *J Orofac Pain* 2001; 15 P. 117–145.
- Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, et al. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. *Scand J Pain* 2011; P. 155–160.
- Weiss A. L., Ehrhardt K. P., & Tolba R. (2017). Atypical Facial Pain: A Comprehensive, Evidence-Based Review. *Current Pain and Headache Reports*, 21 (2).
- Wright EF. Referred craniofacial pain patterns in patients with temporomandibular disorder. *J Am Dent Assoc* 2000; 131, P. 1307–1315.
- Zakrzewska JM. Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *Br J Anaesth.* 2013; 111 (1) P. 95–104.
- Zakrzewska JM, Wu J, Mon-Williams M, Phillips N, Pavitt SH. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. *Pain* 2017; 158 P. 1166–74.

Статья поступила / Received 09.12.21
Получена после рецензирования / Revised 12.12.21
Принята к публикации / Accepted 13.12.21

Сведения об авторах

Баринов Алексей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры¹.
E-mail: rusiaspim@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7146-2024

Воеводина Надежда Михайловна, аспирант кафедры¹, невролог сети клиник². E-mail: vovodinanadya42@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6920-922X

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
²АО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва

Автор для переписки: Баринов Алексей Николаевич. E-mail: rusiaspim@gmail.com

About authors

Barinov Alexey N., PhD Med, associate professor at Dept.
E-mail: rusiaspim@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7146-2024

Vovodina Nadezhda M., post-graduate student of Dept¹, neurologist of network of clinics². E-mail: vovodinanadya42@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6920-922X

¹Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

²MEDSI Group of Companies, Moscow, Russia

Corresponding author: Barinov Alexey N. E-mail: rusiaspim@gmail.com

Для цитирования: Воеводина Н.М., Баринов А.Н. Клинические проявления, диагностика и лечение персистирующей идиопатической лицевой боли. *Медицинский алфавит.* 2021; (36): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-30-36>

For citation: Vovodina N.M., Barinov A.N. Clinical manifestations, diagnostics and treatment of persistent idiopathic facial pain. *Medical alphabet.* 2021; (36):30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-30-36>



Влияние общей анестезии на параметры бульбокавернозного рефлекса



Д. Э. Малышок

Д. Э. Малышок¹, А. Ю. Орлов¹, М. В. Александров^{1,2}

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Нарушение функций тазовых органов при опухолевом поражении спинного мозга составляет до 20%. При хирургии опухолей спинного мозга в полимодальный нейрофизиологический мониторинг входит регистрация бульбокавернозного рефлекса для оценки целостности сегментарного аппарата. Приводимые в литературе данные о влиянии компонентов общего наркоза на параметры бульбокавернозного рефлекса существенно разнятся. Работа имела цель сравнить влияние ингаляционной анестезии севофлураном и тотальной внутривенной анестезии с применением пропофола на параметры бульбокавернозного рефлекса при хирургическом лечении опухолей спинного мозга. В исследование включены 30 больных с интрадуральными экстрамедулярными и интрамедулярными опухолями спинного мозга на уровне Th11–S2 позвонков. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от вида общей анестезии. Оценивались амплитудно-частотные параметры бульбокавернозного рефлекса и пороговая интенсивность стимуляции. Полученные результаты позволили сделать заключение о том, что интраоперационная регистрация бульбокавернозного рефлекса при резекции опухолей дистального отдела спинного мозга может выполняться как при ингаляционной, так и при тотальной внутривенной анестезии. Для достижения устойчивого моторного ответа бульбокавернозного рефлекса при ингаляционной анестезии севофлураном требуется более высокая интенсивность стимуляции, чем при выполнении внутривенной анестезии. При выполнении тотальной внутривенной анестезии увеличении дозы пропофола на каждые 1 мг/кг/ч обуславливает увеличение силы тока стимуляции на 10–11 мА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая нейрофизиология, интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, бульбокавернозный рефлекс, опухоли спинного мозга, ингаляционная анестезия, внутривенная анестезия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



А. Ю. Орлов



М. В. Александров

Impact of general anaesthesia on parameters of bulbocavernosus reflex

D. E. Malyshok¹, A. Yu. Orlov¹, M. V. Aleksandrov^{1,2}

¹Russian Research Neurosurgical Institute n.a. professor A. L. Polenov – a branch of National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

²Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Dysfunction of the pelvic organs in tumor lesions of the spinal cord is up to 20%. Registration of the bulbocavernosus reflex is performed to assess the integrity of the segmental apparatus of the spinal cord. Polymodal neurophysiological monitoring includes registration of the bulbocavernosus reflex during surgery of spinal cord tumors. The effect of the components of general anesthesia on the parameters of the bulbocavernosus reflex varies significantly according to various medical sources. The aim of the work was to compare the effect of inhalation anesthesia (sevoflurane) and total intravenous anesthesia (propofol) on the parameters of the bulbocavernosus reflex in the surgical treatment of spinal cord tumors. Thirty patients with intradural extramedullary and intramedullary tumors of the spinal cord at the level of Th11–S2 vertebrae were included in the study. The amplitude-frequency parameters of the bulbocavernosus reflex and the threshold intensity of stimulation were assessed in the study. The results of the study demonstrate that intraoperative registration of the bulbocavernosus reflex during resection of tumors of the distal spinal cord can be performed both with inhalation and total intravenous anesthesia. A sustained motor response of the bulbocavernosus reflex requires a higher intensity of stimulation with inhalation anesthesia with sevoflurane than with total intravenous anesthesia. If during the operation the depth of propofol's anesthesia increases by 1 mg/kg/h, then it is necessary to increase the current strength during stimulation by 10–11 mA.

KEY WORDS: clinical neurophysiology, intraoperative neurophysiological monitoring, bulbocavernosus reflex, spinal cord tumors, inhalation anesthesia, intravenous anesthesia.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Хирургия спинальных опухолей является одним из сложных направлений в нейрохирургии, так как вмешательства на спинном мозге и позвоночнике сопряжены с высоким риском развития послеоперационных осложнений [1, 2]. По данным зарубежной и отечественной литературы, нарушение функций тазовых органов при поступлении составляет до 20 %, а после операции количество пациентов с данной дисфункцией увели-

чивается [3, 4, 5, 6, 7]. Нарушения функции тазовых органов чаще встречались при поражении нижнегрудного отдела и конуса спинного мозга [2, 6]. Для оценки целостности сегментарного аппарата при хирургии опухолей спинного мозга в полимодальный мониторинг входит регистрация бульбокавернозного рефлекса (БКР) [4, 5, 7, 8, 9, 10]. Выбор вида анестезии при операциях на спинном мозге представляет значительный интерес,

поскольку [3, 11, 12] компоненты наркоза влияют на качество интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Очевидно, что это касается и параметров БКР [13, 14, 15]. Это может привести к трудностям интерпретации ответов и даже невозможности вовремя диагностировать повреждение.

Цель исследования: сравнить влияние ингаляционной анестезии (севофлуран) и тотальной внутривенной анестезии (пропофол) на параметры БКР при хирургическом лечении опухолей спинного мозга.

Материалы и методы

Работа выполнена в ходе обследования и нейрохирургического лечения 30 пациентов (средний возраст – $52,0 \pm 13,2$ года, мужчины/женщины – 18/12) с интрадуральными экстрамедуллярными и интрамедуллярными опухолями спинного мозга. Все больные были прооперированы в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте имени профессора А. Л. Поленова – филиале ФГБУ НМИЦ имени В. А. Алмазова.

Критерии включения больных в исследование: 1) возраст от 18 до 80 лет; 2) наличие у пациента экстрема (или) интрамедуллярной опухоли на уровне Th11–S2 позвонков, подтвержденной данными МРТ с контрастным усилением; 3) наличие показаний к хирургическому удалению опухоли. Критерии невключения: 1) наличие патологий мочевыделительной системы и иных патологий, связанных с поражением спинного мозга на уровне Th11–S2 позвонков (переломы, вывихи, ишемия и др.); 2) наличие противопоказаний к хирургическому удалению опухоли; 3) тяжелые соматические заболевания, создающие высокий операционно-анестезиологический риск.

По локализации поражения в исследование входили опухоли: на уровне Th11–L1 позвонков – 18 (60,0%) случаев, на уровне L2–S2 позвонков – 12 (40,0%) случаев. Стаж заболевания до года – 17 (56,7%) пациентов, более одного года – у 13 (43,3%) пациентов. Оперативные вмешательства всем пациентам проводились по стандартизированной методике, в положение на животе. Хирургический доступ к зоне интереса осуществлялся посредством ламинэктомии над очагом поражения с последующим рассечением твердой мозговой оболочки (ТМО). У пациентов была выполнена резекция патологического образования: тотальная – 17 (56,7%) случаев, субтотальная – 9 (30,0%) и частичная – 4 (13,3%). Гистологическое исследование проводилось на архивном материале фрагмента опухоли, в исследуемой выборке преобладали: шваномы – 9 (30,0%) наблюдений, менингиомы – 6 (20,0%), эпендимомы – 5 (16,7%), липомы – 3 (10,0%), гемангиобластомы – 2 (6,8%); единичные случаи: астроцитомы – 1 (3,3%), хондромы – 1 (3,3%), нейрофибромы – 1 (3,3%), тератома – 1 (3,3%), тритон-опухоль – 1 (3,3%).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от вида общей анестезии, им выполнялось хирургическое удаление патологических образований спинного мозга. В первой подгруппе (15 больных) оперативное вмешатель-

ство проводилось по протоколу тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) с использованием непрерывной внутривенной инфузией пропофола в дозах 5–10 мг/кг/час для поддержания анестезии. В 15 случаях (группа 2) в качестве ингаляционного анестетика использовался севофлуран в дозах 0,9–1,5 МАК (минимальная альвеолярная концентрация). Короткого действия миорелаксант (круарон 50 мг) вводился для интубации. Сохранность нейромышечной передачи проверяли тестом четырехзарядной стимуляции TOF (train of four). В исследование включали TOF не менее 80%.

Регистрация БКР проводилась по следующей методике. Стимулирующий игольчатый электрод помещали в положение лежа на спине после установки мочевого катетера. У мужчин он вводился на тыльной стороне полового члена, катод – в проксимальную часть, а в дистальную часть помещали анод. У женщин стимулирующий электрод вводился около клитора – катода, а в половые губы – анод. После поворота устанавливали регистрирующие электроды. Регистрация осуществляется игольчатыми электродами с внешнего анального сфинктера (*m. sphincter ani externum*). Катодные и анодные электроды у мужчин и у женщин вводятся в каждый полусфинктер на 2, 4, 8, 10 часов. Условия для стимуляции БКР были следующими: серия от 2 до 5 импульсов длительностью 0,1–0,5 мс, каждый с межимпульсным интервалом 3 мкс (частота в пачке 333 Гц), частота следования трейнов (серий) – 0,5–2,0 Гц. Стабильный миоэлектрический потенциал, полученный при минимальной интенсивности стимуляции (мА), оценивали до разреза твердой мозговой оболочки. БКР имеет два компонента: ранний компонент, имеющий задержку 30 мс, и компонент более длинной задержки, имеющий задержку 50 мс. Во время операции можно записать оба компонента, но ранний компонент больше подходит для мониторинга, поскольку он более стабилен.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов вариационной статистики. Выбор параметрических или непараметрических методов основывался на результатах анализа распределения полученных вариационных рядов. При распределении, близкому к нормальному, данные представлены в формате $X_{cp} \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение). При распределении вариационного ряда, отличном от нормального, для представления данных использованы медиана, межквартильный интервал. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для несвязанных парных выборок и критерий Манна – Уитни. Для оценки уровня сопряжения исследуемых параметров использован метод корреляционного анализа по Спирмену, линейный регрессионный анализ. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета Jamovi 1.6.23.

Все методы, применяемые во время операции, одобрены этическим комитетом учреждения, и от всех пациентов, участвующих в этом исследовании, или их законных представителей получено информированное согласие.

Результаты

Исходя из цели исследования оценивались амплитудно-частотные параметры БКР и интенсивность эффективной стимуляции для достижения устойчивого моторного ответа.

Как представлено на *рисунке 1*, сила тока, требующаяся для формирования устойчивого БКР при ингаляционной анестезии севофлураном, была значимо выше, чем при анестезии по протоколу ТВВА с использованием пропофола: 69 (57,5–71,5) мА и 30 (24,0–57,5) мА соответственно ($p < 0,001$).

Для анализа зависимости интенсивности стимуляции при БКР и дозы общего анестетика был выполнен корреляционный анализ. В первой группе (анестезия по протоколу ТВВА) была выявлена заметная (сильная) положительная корреляционная связь между дозой пропофола и силой тока: $r = 0,7$ ($p = 0,003$). Коэффициент детерминации в модели составил 0,497, то есть изменение силы тока стимуляции при БКР практически на 50% обусловлено изменениями дозы внутривенного анестетика. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением: $Y = -28,8 + 10,2 \times X$, где Y – сила тока (мА), X – доза наркоза (пропофол, мг/кг/ч). Исходя из модели следует, что при увеличении дозы пропофола на каждые 1 мг/кг/ч следует ожидать увеличение силы тока на 10,2 мА. В группе с ингаляционным наркозом, согласно результатам корреляционного анализа, связь между силой тока стимуляции и дозой севофлурана была статистически незначимой (коэффициент корреляции составляет 0,127; $p = 0,652$). Разработанные статистические модели схематично представлены на *рисунке 2*.

Визуально-логический анализ БКР показал, что при высокой дозе ингаляционного анестетика севофлурана происходит не только значительное подавление ответа, но и грубо меняется морфология БКР. Типичные примеры бульбокавернозного рефлекса при разных видах общей анестезии представлены на *рисунке 3*.

Результаты анализа амплитудно-частотных параметров БКР при разных видах общей анестезии представлены в *таблице*.

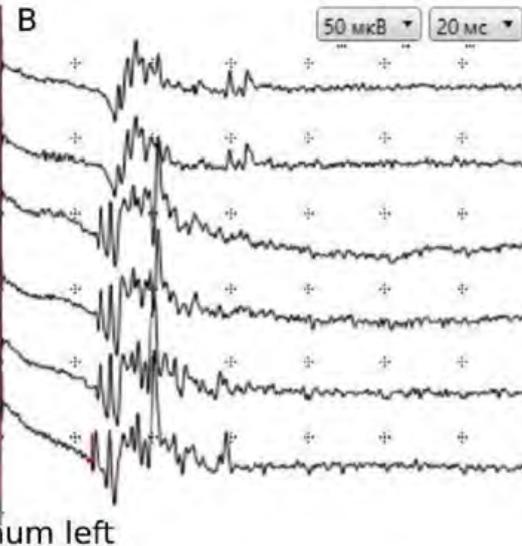
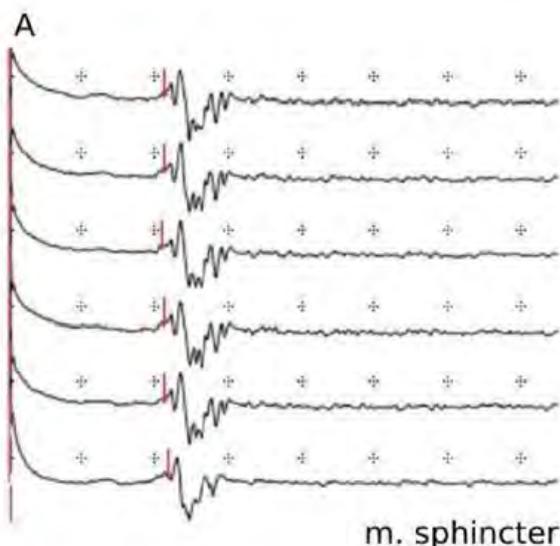


Рисунок 3. Примеры типичных вариантов бульбокавернозного рефлекса при ингаляционной анестезии севофлураном (А) и тотальной внутривенной анестезии пропофолом (Б).

Среднее значение латентности БКР в первой группе больных (ТВВА) составило: слева – $39,60 \pm 11,00$ мс, справа – $41,50 \pm 10,80$ мс; во второй группе (ингаляционная анестезия севофлураном) слева – $41,10 \pm 12,60$ мс, справа – $43,40 \pm 15,00$ мс. Статистической значимой разницы в пиковой латентности ответа при различных

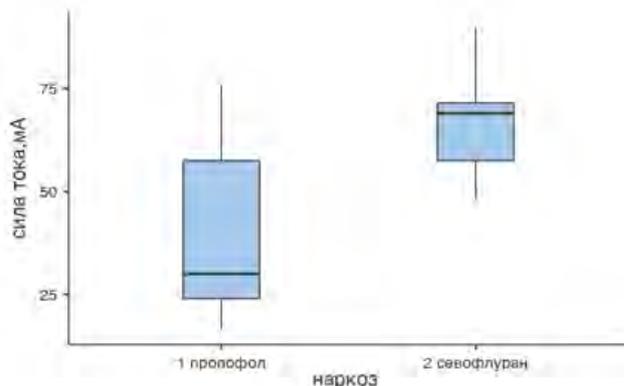


Рисунок 1. Влияние вида общей анестезии на интенсивность стимуляции при интраоперационной регистрации БКР.

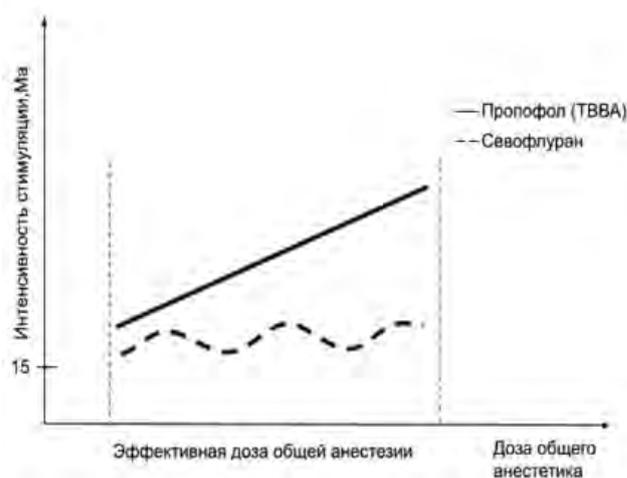


Рисунок 2. Зависимость интенсивности стимуляции при интраоперационной регистрации БКР и дозы общего анестетика (схема).

Таблица
Сравнение групп по параметрам БКР, регистрируемого с внешнего анального сфинктера

| Группы | Параметры БКР | | | |
|----------------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | Слева | | Справа | |
| | Амплитуда, мкВ | Латентность, мс | Амплитуда, мкВ | Латентность, мс |
| ТВВА (n = 15) | 11,9 ± 5,32 | 39,60 ± 11,00 | 11,7 ± 6,52 | 41,50 ± 10,80 |
| Ингаляционная анестезия (n = 15) | 7,39 ± 3,68 | 41,10 ± 12,60 | 6,59 ± 4,19 | 43,40 ± 15,00 |
| Уровень различий p | 0,012 | 0,737 | 0,017 | 0,695 |

видах общей анестезии не зарегистрировано ($p > 0,05$). Амплитуда ответа была достоверно выше при тотальной внутривенной анестезии с использованием пропофола ($p < 0,05$). Средние значения амплитуды БКР в группе 1 составили: слева – 11,90 ± 5,32 мкВ, справа – 11,70 ± 6,52 мкВ; во второй группе слева – 7,39 ± 3,68 мкВ, справа – 6,59 ± 4,19 мкВ.

Выводы

1. Интраоперационная регистрация бульбокавернозного рефлекса у больных с опухолями дистального отдела спинного мозга может выполняться как при ингаляционной, так и при тотальной внутривенной анестезии.
2. Для достижения устойчивого моторного ответа бульбокавернозного рефлекса при ингаляционной анестезии севофлураном требуется более высокая интенсивность стимуляции, чем при выполнении внутривенной анестезии.
3. При выполнении тотальной внутривенной анестезии увеличение дозы пропофола на каждые 1 мг/кг/ч обуславливает увеличение силы тока стимуляции на 10–11 мА.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 34 «Разработка минимально-инвазивных персонифицированных технологий хирургического лечения пациентов с заболеванием позвоночника» (Рег. № АААА-А19-119070490030-6).

Список литературы / References

1. Ruschel L.G., Aragão A., de Oliveira M.F., Milano J.B., Neto M.C., Ramina R. et al. Correlation of intraoperative neurophysiological parameters and outcomes in patients with intramedullary tumors. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2021; 16 (2): 243–248. PMID: 34268146. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_234_20.
2. Lee S., Cho D.C., Rhim S.C., Lee B.J., Hong S.H., Koo Y.S., Park J.H. Intraoperative monitoring for cauda equina tumors: surgical outcomes and neurophysiological data accrued over 10 years. *Neurospine*. 2021; 18 (2): 281–289. PMID: 34218610. <https://doi.org/10.14245/ns.2040660.330>
3. Александров М.В., Чикуров А.А., Топоркова О.А. и др. Нейрофизиологический интраоперационный мониторинг в нейрохирургии: руководство. 2е изд. Под ред. М.В. Александрова. 2019. с. 160. Aleksandrov MV, Chikurov AA, Toporkova OA et al.; Neurophysiological intraoperative monitoring in neurosurgery: guide. 2nd ed. Edited by Alexandrov MV. 2019. P 160. In Russian.
4. Сысоев К.В., Самочерных К.А., Хачатрян В.А. Интраоперационная ректальная ампулярная манометрия при хирургическом лечении липом конуса спинного мозга у детей. *Хирургия позвоночника*. 2019; 16 (3): 55–61. <https://doi.org/10.14531/ss2019.3.55-61> Sysoev K.V., Samochnykh K.A., Khachatryan W.A. Intraoperative rectal ampullar manometry in spinal cord conus lipoma surgery in children. *Spine Surgery*. 2019; 16 (3): 55–61. In Russian.
5. Scibilia A., Terranova C., Rizzo V., Raffa G., Morelli A., Esposito F., Germanò A. Intraoperative neurophysiological mapping and monitoring in spinal tumor surgery: sirens or indispensable tools? *Neurosurgical focus*. 2016; 41 (2): 18. PMID: 27476842. <https://doi.org/10.3171/2016.5.FOCUS.16141>
6. Sugiyama K., Harada N., Kondo K., Wada A., Takahashi, H., Sugo N. Relationship between preoperative neuroradiological findings and intraoperative bulbocavernosus reflex amplitude in patients with intradural extramedullary tumors. *Neurologia medico-chirurgica*. 2021; 61 (8): 484–491. PMID: 34078828. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2020-0425>
7. Previnaire J.G. The importance of the bulbocavernosus reflex. *Spinal cord series and cases*. 2018; 4 (1): 1–2. PMID: 29423307. <https://doi.org/10.1038/s41394-017-0012-0>
8. Skinner S.A., Vodusek D.B. Intraoperative recording of the bulbocavernosus reflex. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2014; 31 (4): 313–322. PMID: 25083842. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000054.
9. Overzet K., Jahangiri F.R., Funk R. Bulbocavernosus reflex monitoring during intramedullary conus tumor surgery. *Cureus*. 2020; 12 (3): e7233. PMID: 32280574. DOI: 10.7759/cureus.7233.
10. Morota N. Intraoperative neurophysiological monitoring of the bulbocavernosus reflex during surgery for conus spinal lipoma: what are the warning criteria? *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2019; 23 (5): 639–647. PMID: 30797211. <https://doi.org/10.3171/2018.12.PEDS.18535>
11. Velayutham P., Cherian V.T., Rajshakar V., Babu K.S. The effects of propofol and isoflurane on intraoperative motor evoked potentials during spinal cord tumour removal surgery—A prospective randomised trial. *Indian journal of anaesthesia*. 2019; 63 (2): 92–99. PMID: 30814745. DOI: 10.4103/ija.IJA_421_18.
12. Hendrickx J.F.A., De Wolf A., Skinner S. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2015 end of year summary: anesthesia. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2016; 30 (1): 1–5. PMID: 26707866. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9819-z>
13. Kawaguchi M., Iida H., Tanaka S., Fukuoka N., Hayashi H., Izumi S., Kakinohana M. et al. A practical guide for anesthetic management during intraoperative motor evoked potential monitoring. *Journal of anesthesia*. 2020; 34 (1): 5–28. PMID: 31630259. <https://doi.org/10.1007/s00540-019-02698-2>
14. Sloan T.B., Toleikis J.R., Toleikis S.C., Koht A. Intraoperative neurophysiological monitoring during spine surgery with total intravenous anesthesia or balanced anesthesia with 3% desflurane. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2015; 29 (1): 77–85. PMID: 24643708. <https://doi.org/10.1007/s10877-014-9571-9>
15. Heid F., Kauff D.W., Lang H., Kneist W. Impact of inhalation vs. intravenous anaesthesia on autonomic nerves and internal anal sphincter tone. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015; 59 (9): 1119–1125. PMID: 25900126. <https://doi.org/10.1111/aa.12535>

Статья поступила / Received 25.10.21
Получена после рецензирования / Revised 03.11.21
Принята к публикации / Accepted 13.11.21

Сведения об авторах

Малышок Дарья Эдуардовна, врач-невролог отделения клинической нейрофизиологии¹. ORCID: 0000-0002-2322-6753

Орлов Андрей Юрьевич, д.м.н., рук. нейрохирургического отделения № 1¹. ORCID: 0000-0001-6597-3733

Александров Михаил Всеволодович, д.м.н. проф., зав. отделом клинической нейрофизиологии¹, зав. кафедрой нормальной физиологии². E-mail: mdoktor@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9935-3249

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Александров М.В. E-mail: mdoktor@yandex.ru

About authors

Malyshok Daria E., Neurologist at Dept of Clinical Neurophysiology¹. ORCID: 0000-0002-2322-6753

Orlov Andrey Yu., DM Sci (habil.), head of Neurosurgical Dept No. 1¹. ORCID: 0000-0001-6597-3733

Aleksandrov Mikhail V., DM Sci (habil.), professor, head of Clinical Neurophysiology Dept¹, head of Dept of Normal Physiology². E-mail: mdoktor@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9935-3249

¹Russian Research Neurosurgical Institute n.a. professor A.L. Polenov – a branch of National Medical Research Centre n.a. V.A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

²Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Aleksandrov M.V. E-mail: mdoktor@yandex.ru

Для цитирования: Малышок Д.Э., Орлов А.Ю., Александров М.В. Влияние общей анестезии на параметры бульбокавернозного рефлекса. *Медицинский алфавит*. 2021; (36): 37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-37-40>

For citation: Malyshok D.E., Orlov A. Yu., Aleksandrov M.V. Impact of general anaesthesia on parameters of bulbocavernosus reflex. *Medical alphabet*. 2021; (36):37–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-37-40>



Роль мутаций в гене *MTHFR* и гипергомоцистеинемии в развитии ишемического инсульта



К. Б. Манышева



Б. А. Абусуева



З. Р. Умаханова

К. Б. Манышева^{1,2}, Б. А. Абусуева^{1,2}, З. Р. Умаханова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

²Дагестанская ассоциация (Союз) неврологов, нейрохирургов и специалистов по реабилитации, г. Махачкала

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Обзор и анализ научных публикаций, посвященных проблемам возникновения инсульта, его связи с наиболее часто встречающимися мутациями в гене *MTHFR*, их отдельными аллельными вариантами и уровнем гомоцистеина сыворотки крови.

Материалы и методы. Путем анализа зарубежных и отечественных публикаций выявлена взаимосвязь наиболее значимых мутаций в гене *MTHFR* с повышением уровня гомоцистеина сыворотки крови, который является предиктором развития сосудистых катастроф, в том числе острых нарушений кровообращения головного мозга.

Результаты. Инсульт является социально значимым заболеванием. Все факторы риска возникновения острого церебрального инсульта подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым факторам, предрасполагающим к развитию ишемического и геморрагического инсульта, относятся пол, возраст, наследственные факторы, в том числе генетические мутации по целому ряду генов. *MTHFR* является геном, носительство отдельных аллельных вариантов которого способно оказывать влияние на уровень гомоцистеина сыворотки крови, вызывая его повышение, а гипергомоцистеинемия, по данным ряда исследований, является вероятным предиктором заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения. В то же время большое количество исследований свидетельствует в пользу протективной роли снижения повышенного уровня гомоцистеина сыворотки крови с использованием различных лекарственных форм препаратов фолиевой кислоты и витаминов группы В. Авторами статьи предпринята попытка обработать, проанализировать, обобщить и резюмировать данные современных актуальных исследований по рассматриваемой теме.

Выводы. Выявлена связь возникновения как ишемического, так и геморрагического инсульта с наиболее часто встречающимися мутациями в гене *MTHFR*. Гипергомоцистеинемия, как самостоятельная, так и развивающаяся в результате данных мутаций, является независимым фактором риска развития острой церебральной ишемии. Нормализация повышенного уровня гомоцистеина сыворотки крови требуется всем пациентам с целью профилактики инсульта и включает в себя не только употребление продуктов, обогащенных фолиевой кислотой, но и фармакологическую коррекцию фолатами и витаминами группы В.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсульт, *MTHFR*, генетические мутации, гомоцистеин, фолиевая кислота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of mutations in *MTHFR* gene and hyperhomocysteinemia in occurrence of ischemic stroke

K. B. Manyшева^{1,2}, B. A. Abusueva^{1,2}, Z. R. Umakhanova^{1,2}

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

²Dagestan Association (Union) of Neurologists, Neurosurgeons and Rehabilitation Specialists, Makhachkala, Russia

SUMMARY

The objective of the study is review and analyze scientific publications devoted to the problems of stroke, its relationship with the most common mutations in the *MTHFR* gene and their individual allelic variants and serum homocysteine levels.

Materials and methods. Analyzing foreign and domestic publications, the relationship of the strongest mutations in the *MTHFR* gene with an increase in the level of serum homocysteine, which is a predictor of the development of vascular accidents, including acute circulatory disorders of the brain, was revealed.

Results. Stroke is a socially significant disease. All risk factors for acute cerebral stroke are subdivided into modifiable and non-modifiable. To a non-modifiable factor that predisposes to the development of ischemic and hemorrhagic stroke, hereditary factors, including genetic mutations in a number of genes. *MTHFR* is a genome carrying individual allelic variants that can affect the level of homocysteine in blood serum, causing it to increase, and hyperhomocysteinemia, according to a number of studies, is a likely predictor of diseases of the cardiovascular system, including severe cerebrovascular accidents. At the same time, a large number of studies use the services of the protective role of reducing the elevated level of serum homocysteine using various forms of folic acid and B vitamins. The authors of the article attempted to process, analyze and summarize the data of modern research issues on the topic under consideration.

Conclusions. The relationship between the occurrence of ischemic and hemorrhagic stroke and the most common mutations in the *MTHFR* gene has been revealed. Hyperhomocysteinemia, separate and developing as a result of these mutations, is an independent risk factor for the development of acute cerebral ischemia. Normalization of elevated serum homocysteine levels is required for all patients as stroke prevention, and includes not only the use of foods enriched with folic acid, but also pharmacological correction of folates and B vitamins.

KEY WORDS: stroke, *MTHFR*, genetic mutations, homocysteine, folic acid.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

***MTHFR* и его наиболее часто встречающиеся мутации**

Ген *MTHFR* локализуется на коротком плече хромосомы 1–p36.3 [1]. В нем обнаружено более 40 точечных мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов. Из них наиболее значимыми мутациями считаются C677T (rs1801133) и A1298C (rs1801131). Первый вариант представляет собой замещение цитозина на тимин в положении 677 гена *MTHFR* и приводит к превращению аланина в валин в аминокислоте 222. Вариант A1298C заключается в замене аденина на цитозин, что приводит к замещению глутамата на аланин в кодоне 429 в S-аденозилметиониновом регуляторном домене белка *MTHFR* [2].

MTHFR – катализатор восстановления 5,10-МТНФ до 5-МТНФ, который является преобладающей циркулирующей формой фолиевой кислоты и донатором углерода для реметилирования гомоцистеина до метионина. Результаты исследований о роли метилирования ДНК в возникновении ишемического инсульта противоречивы [3, 4, 5]. С одной стороны, *MTHFR* C677T приводит к понижению активности *MTHFR* и, как следствие этого, к повышению уровня гомоцистеина [6, 7, 8]. Но в то же время гипергомоцистеинемия может являться отражением острофазовой реакции [9].

Связь *MTHFR* с гипергомоцистеинемией

Повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови и дефицит витаминов B₁, B₁₂ или фолиевой кислоты связаны с повышенным риском цереброваскулярных заболеваний. При проведении исследования с применением пероральной метиониновой нагрузки с использованием L-метионина из расчета 100 мг на 1 кг массы тела было обнаружено, что более высокие уровни гомоцистеина в плазме крови после нагрузки выявляются у пациентов группы исследования по сравнению с контрольной группой, что демонстрирует, что гипергомоцистеинемия после пероральной метиониновой нагрузки (но не натощак) является независимым фактором риска ишемического инсульта после поправки на типичные атеротромботические факторы риска [10]. Повышенный уровень гомоцистеина плазмы крови после проведения пероральной метиониновой нагрузки связан с гипофибринолитическим состоянием, повышенной антифибринолитической активностью, обусловленной ингибитором фибринолиза, который активируется тромбином, а также эндотелиальной дисфункцией – тремя патологическими состояниями, повышающими риск тромбоза. *MTHFR* подавляет синтез сульфатированного гепарина, тканевого активатора плазминогена и экспрессию тромбомодулина, что может привести к агрегации тромбоцитов и к ишемическому инсульту [11].

Поскольку гипергомоцистеинемия ингибирует экспрессию тромбомодулина и синтез тканевого активатора плазминогена и сульфатированного гепарина, в конечном итоге это приводит к атерогенезу и тромбообразованию за счет секреции провоспалительных цитокинов, агрегации тромбоцитов, стресса эндоплазматического ретикулума и окислительного стресса. Исследования демонстрируют,

что гипергомоцистеинемия связана со многими заболеваниями, включая ишемический инсульт, кардиоваскулярную патологию, различные нарушения обмена веществ и т.д. [12].

Гипергомоцистеинемия и низкий уровень витаминов, защищающих от нее, имеют связь с инсультом. В большинстве интервенционных исследований не доказан положительный эффект витаминотерапии, снижающей содержание гомоцистеина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но положительное влияние обнаруживается у пациентов, перенесших инсульт. Эти данные подтверждают, что факторы риска атеротромботических заболеваний по-разному влияют на церебральную и миокардиальную ишемию [13].

Генетические мутации *MTHFR* связаны с гипергомоцистеинемией, которая является маркером для атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и микроангиопатии [14]. Нарушение в цикле обмена фолатов в результате мутаций в гене *MTHFR* вызывает дисфункцию множества факторов, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции: нарушение обмена субстратов (L-Arg) и кофакторов (тетрагидробиоптерин – BH₄), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) снижает выработку NO – наиболее точного показателя функции эндотелия. Исследователи клинически подтвердили существование связи между мутациями *MTHFR* и асимметричным диметиларгинином (ADMA), а также активностью *MTHFR* и соотношением L-Arg / ADMA. Мутации *MTHFR* также могут оказывать влияние и на возникновение дефекта межпредсердной перегородки (МПП), что еще больше повышает риск предрасположенности к инсульту.

Отношение L-Arg / ADMA выступает в роли косвенного маркера эндотелиальной дисфункции. Существует связь между выраженностью активности *MTHFR* и степенью эндотелиальной дисфункции. Наиболее высокие уровни гомоцистеина наблюдаются у пациентов с наиболее активными вариантами *MTHFR*, а соотношение L-Arg / ADMA снижается пропорционально тяжести нарушения фолатного цикла: при избытке метилена и дефиците метионина L-Arg может напрямую превращаться в ADMA – мощный эндогенный ингибитор eNOS. Подавление диметиларгининдиметиламиногидролазы (DDAH) под влиянием гомоцистеина приводит к увеличению уровня ADMA и усугублению эндотелиальной дисфункции. Эти данные подтверждены при проведении теста с пероральной метиониновой нагрузкой. У пациентов с гипергомоцистеинемией отмечены низкие уровни BH₄ и NO с развитием эндотелиальной дисфункции [15, 16].

Гипергомоцистеинемия в эксперименте

В ряде исследований в качестве экспериментальной модели полиморфизма *MTHFR* C677T выступают гетерозиготные мыши *Mthfr* (+/-). Ишемический инсульт у животных с дефицитом *MTHFR* изменяет клеточные ответы в ткани мозга, делая мышью *Mthfr* (+/-) более уязвимыми для повреждения. Животные *Mthfr* (+/-)

имеют повышенный уровень гомоцистеина, а зрелые мышцы *Mthfr* (+/-) более уязвимы к ишемическому повреждению. Более ранние исследования продемонстрировали повышенную уязвимость *in vitro* первичных нейронов *Mthfr* (+/-) и астроцитов [17, 18]. В эксперименте подтверждено, что мышцы *Mthfr* (+/-) имеют более серьезные двигательные нарушения после перенесенного ишемического инсульта. У гетерозиготных мышцей также наблюдался большой объем повреждения сенсорной коры [7].

Для оценки реакции клеток на экспериментальное фототромботическое ишемическое повреждение необходимо определить уровень метионаденосилтрансферазы-2А (*MAT2A*) у *Mthfr* (+/-) мышцей в зоне повреждения. *MAT2A* представляет собой каталитическую субъединицу метионаденосилтрансферазы (*MAT*) – фермента для катализа основного биологического донора метильных групп, участвующего в синтезе S-аденозилметионина (*SAM*) в области мозга, подвергшейся ишемическому повреждению.

Этот фермент связан с *MTHFR* путем одноуглеродного метаболизма. В неповрежденном полушарии наблюдается повышенный уровень фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (*HIF-1α*). *HIF-1α* принимает участие в формировании защитного клеточного ответа. Повышенный уровень *HIF-1α* в неповрежденном полушарии, предположительно, играет роль адаптивной реакции на повреждение в другом полушарии. Антиоксидантный ответ усиливается в зоне фототромботического повреждения у мышцей *Mthfr* (+/-) [7].

Повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови и полиморфизм *MTHFR C677T* достоверно связаны с повышенным риском острой церебральной ишемии [12]. *MTHFR* является регуляторным ферментом метаболизма гомоцистеина, и наиболее распространенный полиморфизм *MTHFR C677T* – важный предиктор гипергомоцистеинемии.

Гипергомоцистеинемия в клинической практике

Повышенный уровень гомоцистеина в плазме на фоне полиморфизма *MTHFR C677T* может быть связан с повышенным риском ишемического инсульта среди населения Сингапура, Малайзии, Туниса, Китая и Польши. В то же время среди жителей Турции, Замбии и Бразилии подобной зависимости не наблюдалось. Однако у жителей одной и той же страны, например Индии или Турции, выявлена различная степень предрасположенности к ишемическому инсульту [19].

Исследования показали, что замена одной пары оснований нуклеотида цитозина на тимин в положении 677 нуклеотидов гена *MTHFR* влияет на термостабильность фермента, вызывая его пониженную активность и, в свою очередь, обеспечивает повышение уровня гомоцистеина, что, особенно при низком уровне фолиевой кислоты, повышает риск инсульта [20].

Метаанализ 72 исследований показал значительную связь между высоким уровнем гомоцистеина в плазме и полиморфизмом гена *MTHFR* с инсультом, ишеми-

ческой болезнью сердца и тромбоэмболией легочной артерии [21]. При этом данные о предрасположенности к ишемическому инсульту при наличии варианта гена *MTHFR C677T* противоречивы [22]. В метаанализе 111 исследований, проведенном J. P. Casas *et al.*, у пациентов, гомозиготных по аллелю Т варианта *MTHFR C677T*, выявлены более высокие концентрации гомоцистеина в плазме, чем у лиц с генотипом СС [23]. Генотип ТТ, связанный с повышением уровня гомоцистеина в плазме, может являться и генетическим фактором риска ишемической болезни сердца [24].

Гипергомоцистеинемия связана с мутациями гена *MTHFR C677T* и *A1298C*. A. A. D. Gayathri Upeksha Amarakoon *et al.* в итоге проведенного исследования пришли к выводу, что генотип *C677T* в гомозиготном состоянии дикого типа СС не несет риска независимо от генетического состояния в позиции 1298. При наличии гомозиготного мутантного варианта ТТ носитель подвергается риску инсульта независимо от генотипа в позиции 1298 [25]. Результаты метаисследования G. Chang *et al.* согласуются с метаанализом, который подтвердил, что мутация *MTHFR C677T* является прямым генетическим фактором риска ишемического инсульта, а генотип ТТ – биомаркер для раннего выявления и прогнозирования ишемического инсульта среди пожилых людей [24, 26].

В исследовании, проведенном в Ираке, средний уровень гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом составлял 14,2 мкмоль/л, тогда как средний уровень в группе контроля составлял 9,7 мкмоль/л. Самые высокие уровни гомоцистеина были обнаружены у пациентов с генотипом ТТ, а уровни гомоцистеина были у них значительно выше, чем у пациентов с генотипом СС, в отличие от пациентов с генотипом СТ. Уровень гомоцистеина был значительно выше при носительстве СТ по сравнению с генотипом СС [27]. Различия в среднем содержании гомоцистеина в сыворотке людей с генотипами ТТ и СС составляет 2,7 мкмоль/л [20]. Уровень общего гомоцистеина выше 15 мкмоль/л среди населения Китая составляет 27,5%, а во французской популяции – 9,6% у мужчин и 3,2% у женщин [28].

A. Li *et al.* исследовали взаимосвязь между общим уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и ишемическим инсультом. Средний уровень гомоцистеина в плазме у пациентов с ишемическим инсультом был значительно выше, чем у представителей контрольной группы. Более половины пациентов с ишемическим инсультом имели повышенный уровень гомоцистеина, в то время как только у некоторых участников исследования из контрольной группы отмечалась гипергомоцистеинемия. Это исследование подтверждает связь гипергомоцистеинемии с возникновением острых цереброваскулярных ишемических заболеваний [13].

A. M. Pavlovic *et al.* показали, что повышенный уровень общего гомоцистеина сыворотки прямо пропорционален клиническим проявлениям и степени изменений белого вещества у пациентов с явлениями подкоркового поражения мелких сосудов, лакунарными инфарктами

и большим объемом поражения белого вещества у пациентов с симптоматическим атеросклеротическим заболеванием [29]. Другие исследователи обнаружили, что гипергомоцистеинемия сыворотки крови связана с наличием церебральных микрокровоизлияний, а также объемом гиперинтенсивных изменений белого вещества и увеличением периваскулярных пространств у здоровых людей [30].

Этнические особенности гипергомоцистеинемии и мутаций *MTHFR*

У представителей экваториальной расы, в отличие от европеоидов, отмечается наличие обратной связи между уровнем сывороточного фолата и ишемическим инсультом. Сочетание низкого уровня витамина В₁₂ с низким уровнем фолиевой кислоты значительно увеличивает риск церебральной ишемии [28].

Образ жизни и генетический состав влияют на генетическую предрасположенность к ишемическому инсульту. Многие традиционные модифицируемые факторы риска, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и курение, связаны с повышенным риском ишемического инсульта [19].

Китайская субэтническая группа хакка предпочитает продукты с высоким содержанием насыщенных жиров и натрия. Их диетические привычки способствуют развитию ряда функциональных расстройств, таких как гипертензия, дислипидемия и гипергомоцистеинемия.

В плазме гомозиготных носителей мутации ТТ содержится более высокий уровень гомоцистеина. Носительство аллеля Т гена *MTHFR* – умеренный фактор риска ишемического инсульта, даже после поправки на традиционные факторы риска. Эти данные свидетельствуют о том, что возможное воздействие мутации *MTHFR* С677Т на ишемический инсульт может носить опосредованный характер в популяции хакка [19]. Кроме того, гипергомоцистеинемия является одним из факторов риска тромбоэмболии, включая ишемический инсульт [31, 32].

Вопрос взаимосвязи между генетическими полиморфизмами, которые могут повлиять на концентрацию гомоцистеина в плазме, включая *MTHFR* С677Т, и риском ишемического инсульта по-прежнему остается спорным [33, 34]. В исследованиях «случай – контроль» отмечается более сильная связь между повышенным уровнем гомоцистеина и возникновением ишемического инсульта по сравнению с проспективными исследованиями [6, 27]. Наиболее значимая ассоциация гипергомоцистеинемии отмечается у носителей аллеля Т (генотипы ТТ и СТ) по сравнению с генотипом СС дикого типа в группе пациентов с ишемическим инсультом [31].

Когда вариант *MTHFR* А1298С присутствует вместе с вариантом *MTHFR* 677Т (то есть у пациента наблюдается двойной мутантный генотип), уровень гомоцистеина значительно повышен по сравнению с уровнем при двойном генотипе дикого типа (23,27 против 11,02 ммоль/л) или с уровнем, когда любая мутация экспрессируется отдельно (23,27 ммоль/л против 18,63 и 15,45 ммоль/л для С677Т и А1298С соответственно). Следовательно,

могут быть дополнительные этиологические факторы, объясняющие повышенный риск ишемического инсульта у носителей варианта А1298С [31].

Возникновение преморбидного фона

Факторы риска атеротромботических заболеваний не оказывают значимого влияния на развитие ишемического инсульта у молодых пациентов по сравнению с людьми старшего возраста. Связь между ними и различными генетическими вариантами отличается по значимости в разных возрастных группах [10, 35, 36]. Возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и гипергомоцистеинемия – статистически значимые факторы риска ишемического инсульта, а пол выступает в роли защитного фактора. Исследования проводились в разных популяциях с этническими, экологическими различиями, поэтому надо учитывать дополнительные факторы, такие как уровень сывороточного фолата – гомоцистеина, витаминов В₆ и В₁₂, которые могут варьироваться, и, как следствие, влияние гомозиготного генотипа *MTHFR* С677Т может сильно различаться.

Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития инсульта, атеросклероза в целом и атеросклероза сонных артерий в частности [37, 38]. L. Soriente *et al.* подтвердили, что мутация гена С677Т обуславливает тяжесть инсульта в рамках определенной этнической общности [39]. Концентрация общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов у пациентов с мутацией А1298С выше, чем у пациентов без мутации, а уровень ЛПВП у них значительно ниже [40].

Молекулярный механизм, с помощью которого гомоцистеин способствует атеротромбозу, до конца не известен. Само по себе повышение уровня гомоцистеина не является фактором риска атерогенности, а относится к протромботическим факторам. Гипергомоцистеинемия может вносить вклад в процесс тромбообразования, модулируя пролиферацию клеток сосудистых стенок и способствуя протромботической перестройке сосудов [37].

Полиморфизм *MTHFR* С677Т связан с атеросклерозом, регулируя уровень метилирования генома. Например, концентрация гомоцистеина связана с атеросклерозом интра- и экстракраниальной локализации и модифицирована генотипом *MTHFR* С677Т [41].

Мутация *MTHFR* С677Т, предположительно, вносит вклад в патогенез многофакторных заболеваний, таких как диабетическая ангиопатия. Полиморфизм *MTHFR* С677Т оказывает влияние на периферические, церебральные и коронарные артерии [37]. Например, генотип ТТ является значимым фактором риска ишемического инсульта в популяции китайцев с сахарным диабетом 2 типа. Пациенты с диабетом с генотипом ТТ имеют более высокий уровень гомоцистеина в плазме по сравнению с пациентами с генотипом СС или СТ [42]. Также существует тесная корреляция между мутацией *MTHFR* С677Т и наличием атеросклеротического заболевания при сахарном диабете.

При анализе мутации С677Т, как зависимой переменной, проведенном D. S. Chita *et al.*, повышенные уровни диастолического артериального давления (ДАД),

гликированного гемоглобина и триглицеридов оказались предикторами мутации *MTHFR* C677T как для гомозигот, так и для гетерозигот, как дополнительного фактора, вызывающего развитие кардиоэмболического инсульта в результате неклапанной фибрилляции предсердий. В исследовании факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемическим инсультом не было обнаружено значительных различий в возрасте, поле, статусе мутации *MTHFR* C677T, общем уровне гомоцистеина или других биохимических параметрах у пациентов с лакунарным и нелакунарным инсультом [40].

Мутация *MTHFR* A1298C также была проанализирована у пациентов с инсультом и на фоне неклапанной фибрилляции предсердий. В результате не было обнаружено существенных различий по возрасту, полу и наличию мутации гена *MTHFR* A1298C между группой исследования и контрольной группой, в то же время обнаружена тесная связь между ишемической болезнью сердца и этой мутацией [40].

Мутация *MTHFR* C677T повышает риск инсульта как у гомозиготных, так и у гетерозиготных носителей аллеля T, в том числе для пациентов с СД 2 типа [40, 43].

Ишемический инсульт при мутациях *MTHFR*

В исследовании D. S. Chita *et al.*, где изучались наиболее распространенные факторы риска инсульта, было обнаружено, что уровень общего гомоцистеина связан с генотипом *MTHFR* C677T; однако не было обнаружено значительной ассоциации с вариантом *MTHFR* A1298C [40]. У пациентов с мутацией *MTHFR* A1298C тяжесть инсульта была значительно серьезнее, с более высокими показателями по шкалам NIHSS и модифицированной шкале Рэнкина. Пациенты с мутацией A1298C в большинстве случаев имели предшествующие лакунарные очаги, а также повторный инсульт.

Выявление связи между тяжестью инсульта (высокие баллы по NIHSS) и нарушением генетической активности *MTHFR* C677T показало, что этот факт не зависит от конкретного генетического варианта гена *MTHFR*. У пациентов с мутацией C677T чаще имели место тяжелые сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания со значительно повышенными степенями артериальной гипертензии и стадиями сердечной недостаточности. Баллы по шкале NIHSS и модифицированной шкале Рэнкина значительно ниже у пациентов без мутаций *MTHFR*. Пациенты с обоими генетическими вариантами *MTHFR* имели высокие значения гликированного гемоглобина, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов по сравнению с пациентами с единственной мутацией и без мутации в гене *MTHFR* [40].

Таким образом, роль мутаций в гене *MTHFR* в возникновении инсульта неоднозначна и значительно варьируется в зависимости от этнической принадлежности пациента. Гипергомоцистеинемия, как самостоятельная, так и развивающаяся в результате данных мутаций, является независимым фактором риска развития церебральной

ишемии. Она создает неблагоприятный преморбидный фон для возникновения гиперкоагуляции, дислипидемии, гипергликемии, которые в целом являются составляющими различных патогенетических вариантов ишемического инсульта. Нормализация повышенного уровня гомоцистеина сыворотки крови требуется всем пациентам с целью как первичной, так и вторичной профилактики инсульта, а определение уровня гомоцистеина должно стать рутинным анализом в процессе диспансеризации населения.

Список литературы/ References

1. Goyette P, Sumner J, Milos R, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics*. 1994; 7: 195–200. DOI: 10.1038/ng0694–195.
2. Пизова Н.В., Пизов Н.А. Гипергомоцистеинемия и ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2017; 10: 12–17. DOI: 10.21518/2079–701X-2017–10–12–17.
3. Pizova N. V., Pizov N. A. Hyperhomocysteinemia and ischemic stroke. *Medical Council (Medicinskiy sovet)*. 2017; 10: 12–17. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079–701X-2017–10–12–17.
4. Frossi P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in Methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics*. 1995; 10: 111–113. DOI: 10.1038/ng0595–111.
5. Dudman N. P. An alternative view of homocysteine. *Lancet*. 1999; 354: 2072–2074. DOI: 10.1016/S0140–6736(99)03383–8.
6. Soriano-Tárraga C, Jiménez-Conde J, Giralt-Steinhauer E, et al. Global DNA methylation of ischemic stroke subtypes. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e96543. DOI: 10.1371/journal.pone.0096543.
7. Baccarelli A, Wright R, Bollati V, et al. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. *Epidemiology*. 2010; 21 (6): 819–28. DOI: 10.1097/ede.0b013e3181f20457.
8. Xu S, Shi Q, Li B, et al. High *MTHFR* promoter methylation levels in men confer protection against ischemic stroke. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2020; 20 (4): 477–486. DOI: 10.17305/bjbm.2020.4636.
9. Kang SS, Wong PWK, Susmano A, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. *American Journal of Human Genetics*. 1991; 48 (3): 536–545.
10. Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и др. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. *Анналы экспериментальной и клинической неврологии*. 2016; 10 (1): 65–74.
11. Korchagin V. I., Mironov K. O., Dribnokhodova O. P., et al. The role of genetic factors in the formation of an individual predisposition to ischemic stroke. *Annals of Experimental and Clinical Neurology (Annaly experimentalnoy i klinicheskoy nevrologii)*. 2016; 10 (1): 65–74. (In Russ.)
12. Isordia-Salas I, Barinagarrementeria-Aldatz F, Leñanos-Miranda A, et al. The C677T Polymorphism of the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Is Associated with Idiopathic Ischemic Stroke in the Young Mexican-Mestizo Population. *Cerebrovascular Diseases*. 2010; 29 (5): 454–459. DOI: 10.1159/000289349.
13. Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, et al. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochimica et biophysica acta*. 2016; 1862: 1008–1017. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.11.015.
14. Yuan H, Fu M, Yang X, et al. Single nucleotide polymorphism of *MTHFR* rs1801133 associated with elevated Hcy levels affects susceptibility to cerebral small vessel disease. *Peer J physical chemistry*. 2020; 8: e8627. DOI: 10.7717/peerj.8627.
15. Li A, Shi Y, Xu L, et al. A possible synergistic effect of *MTHFR* C677T polymorphism on homocysteine level variations increased risk for ischemic stroke. *Medicine*. 2017; 96 (51): e9300. DOI: 10.1097/md.0000000000009300.
16. Feng C, Bai X, Xu Y, et al. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013; 10: 408–412. DOI: 10.7150/ijms.5272.
17. Sgarra L, Bortone AS, Potenza MA, et al. Endothelial dysfunction may link interatrial septal abnormalities and *MTHFR*-inherited defects to cryptogenic stroke predisposition. *Biomolecules*. 2020; 10 (6): 861. DOI: 10.3390/biom10060861.
18. Wei L, Sutherland H, Au A, et al. A potential epigenetic marker mediating serum folate and Vitamin B 12 levels contributes to the risk of ischemic stroke. *Bio Med Research International*. 2015. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/167976.pdf>. DOI: 10.1155/2015/167976.
19. Coşar A, İpçioğlu O, Özcan O, Gültepe M. Folate and homocysteine metabolisms and their roles in the biochemical basis of neuropsychiatry. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2014; 44 (1): 1–9. DOI: 10.3906/sag-1211–39.
20. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: A nationwide study. *Journal of the neurological sciences*. 2010; 298 (1–2): 153–157. DOI: 10.1016/j.jns.2010.07.013.

19. Hou J, Zeng X, Xie Y, et al. Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and risk of ischemic stroke in a southern Chinese Hakka population. *Medicine*. 2018; 97 (51): e13645. DOI: 10.1097/md.00000000000013645.
20. Kumar A, Kumar P, Prasad M, et al. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR gene) with ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurological Research*. 2015; 37 (7): 568–577. DOI: 10.1179/1743132815y.0000000008.
21. Faraci FM. Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003; 23: 371–373. DOI: 10.1161/01.ATV.0000063607.56590.7F.
22. Zhu XY, Hou RY, Pan XD, et al. 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): 885–894. DOI: 10.3109/00207454.2014.984295.
23. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, et al. Homocysteine and stroke: evidence on causal link from mendelian randomisation. *Lancet*. 2005; 365 (9455): 224–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17742-3.
24. Chang, G., Kuai, Z., Wang, J., et al. The association of MTHFR C677T variant with increased risk of ischemic stroke in the elderly population: a meta-analysis of observational studies. *BMC Geriatrics*. 2019; 19 (1): 224–232. DOI:10.1186/s12877-019-1304-y.
25. Gayathri Upeksha Amarakoon AAD, Fernandopulle N. Detection of C677T & A1298C mutations within the MTHFR gene by PCR and RFLP assays and assessment of risk factor of Hyperhomocysteinemia. *World Scientific News*. 2016; 53 (3): 253–274. Available from: <http://www.worldscientificnews.com/wp-content/uploads/2016/01/WSN-533-2016-253-274.pdf>
26. Yu HH, Zhang WL, Shi JP. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and susceptibility of ischemic stroke: a meta-analysis. 2011; 91 (29): 2060–2064. (In Chinese). Available from: <http://rs.yiigle.com/CN/112137201129/123258.htm>
27. Al-Allawi NA, Avo AS, Jubrael JM. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in Iraqi patients with ischemic stroke. *Neurology India [serial online]* 2009 [cited 2020 Oct 29]; 57: 631–635. Available from: <https://www.neurologyindia.com/text.asp?2009/57/5/631/57821>. DOI: 10.4103/0028-3886.57821.
28. Qin X, Spence JD, Li J, et al. Interaction of serum vitamin B₁₂ and folate with MTHFR genotypes on risk of ischemic stroke. *Neurology*. 2020; 94 (11): e1126–e1136. DOI: 10.1212/wnl.00000000000008932.
29. Pavlovic AM, Pekmezovic T, Obrenovic R, et al. Increased total homocysteine level is associated with clinical status and severity of white matter changes in symptomatic patients with subcortical small vessel disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2011; 113 (9): 711–715. DOI 10.1016/j.clineuro.2011.07.004.
30. Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. Serum homocysteine level is related to cerebral small vessel disease in a healthy population. *Neurology*. 2019; 92 (4): e317–e325. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006816.
31. Fekih-Mrissa N, Mrad M, Klai S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C) polymorphisms, hyperhomocysteinemia, and ischemic stroke in Tunisian patients. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2013; 22 (4): 465–469. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.011.
32. Фазлиахметова А.Г., Богданов Э.И. Тромбофилия и инсульт. *Практическая медицина*. 2016; 4 (96): 133–136. Fazliakhmetova AG, Bogdanov EI. Thrombophilia and stroke. *Practical Medicine (Practicheskaya medicina)*. 2016; 4 (96): 133–136. (In Russ.).
33. Akar N, Akar E, Ozel D, et al. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thrombosis Research*. 2001; 102: 15–20. DOI: 10.1016/s0049-3848(01)00226-2.
34. Zheng YZ, Tong J, Do XP, et al. Prevalence of methylene tetrahydrofolate reductase C677T and its association with arterial and venous thrombosis in the Chinese population. *The British Journal of Haematology*. 2000; 109: 870–874. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02112.x.
35. Страмбовская Н.Н., Витковский Ю.А., Сизикова О.Н., Паламова Р.Ц. Первичные тромбофилии у больных ишемическим инсультом в республике Бурятия. *Забайкальский медицинский вестник*. 2010; 1: 45–51. Strambovskaya NN, Vitkovskiy YuA, Sizikova ON, Palamova RC. Primary thrombophilia in patients with ischemic stroke in the Republic of Buryatia. *Transbaikalian Medical Bulletin (Zabaykalskiy medicinskiy vestnik)*. 2010; 1: 45–51. (In Russ.).
36. Катаев П.В., Тимченко Л.В., Жадан О.Н., Сичинава Д.К. Наследственные тромбофилии и ишемический инсульт у молодых. *Инновационная медицина Кубани*. 2018; 3 (11): 11–15. Kataev PV, Timchenko LV, Zhadan ON, Sichinava DK. Hereditary thrombophilia and ischemic stroke in young people. *Innovative Medicine of the Kuban (Innovacionnaya medicina Kubani)*. 2018; 3 (11): 11–15. (In Russ.).
37. Sun, J.-Z., Xu, Y., Lu, H., & Zhu, Y. Polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene association with homocysteine and ischemic stroke in type 2 diabetes. *Neurology India*. 2009; 57 (5): 589. DOI:10.4103/0028-3886.57808.
38. Никитина В.В. Неврологические расстройства у пациентов с нарушениями метаболизма витаминов и микроэлементов. *European Journal of Technical and Natural Sciences*. 2017; 2: 34–36. DOI: 10.20534/ELBLS-17-2-7-9. Nikitina VV. Neurological disorders in patients with metabolic disorders of vitamins and trace elements. *European Journal of Technical and Natural Sciences*. 2017; 2: 34–36. DOI: 10.20534/ELBLS-17-2-7-9.
39. Soriente L, Coppola A, Madonna P, et al. Homozygous C677T mutation of the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia in Italian patients with a history of early-onset ischemic stroke. *Stroke*. 1998; 29: 869–871.
40. Chifa DS, Tudor A, Christodorescu R, et al. MTHFR gene polymorphisms prevalence and cardiovascular risk factors involved in cardioembolic stroke type and severity. *Brain Sciences*. 2020; 10 (8): 476. DOI: 10.3390/brainsci10080476.
41. Liu M, Gutierrez J. Genetic Risk Factors of Intracranial Atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2020; 22 (4): 13. DOI: 10.1007/s11883-020-0831-5.
42. Лукьянчикова А.В., Бельская Г.Н., Хайрутдинова Д.Ф. и др. мультигенная тромбофилия как фактор риска повторного инсульта. *Неврологический журнал*. 2014; 4: 44–49. Lukiyanchikova LV, Belskaya GN, Khairutdinova DF, et al. Multigenic thrombophilia as a risk factor of recurrent stroke. *Neurological journal (Neurologicheskiy zhurnal)*. 2014; 4: 44–49. (In Russ.).
43. Карпенко М.А., Шацкая Е.Г., Солнцев В.Н., и др. Острые цереброваскулярные катастрофы у больных артериальной гипертензией: молекулярно-генетические аспекты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 4 (1): 33–38. DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-1-33-38. Karpenko MA, Shatskaya EG, Solntsev VN, et al. Acute cerebrovascular events in patients with arterial hypertension: molecular genetic aspects. *Rational pharmacotherapy in cardiology (Racionalnaya farmakoterapiya v kardiologii)*. 2008; 4 (1): 33–38. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-1-33-38.

Статья поступила / Received 28.07.21

Получена после рецензирования / Revised 01.12.21

Принята к публикации / Accepted 03.12.21

Сведения об авторах

Манышева Ксения Борисовна, ассистент кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии¹; член ассоциации². ORCID: 0000-0002-1946-0424

Абусева Бурليات Абусевна, зав. кафедрой нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии¹; член ассоциации². ORCID: 0000-0001-6039-602

Умаханова Зоя Рашидовна, зав. кафедрой неврологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹; председатель ассоциации². ORCID: 0000-0001-7084-0572

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

²Дагестанская ассоциация (Союз) неврологов, нейрохирургов и специалистов по реабилитации, г. Махачкала

Автор для переписки: Манышева Ксения Борисовна. E-mail: manyshvavkb@gmail.com

About authors

Manysheva Ksenia B., assistant at Dept of Nervous Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery¹; member of Association². ORCID: 0000-0002-1946-0424

Abusueva Buriyat A., head of Dept of Nervous Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery¹; member of Association². ORCID: 0000-0001-6039-602

Umakhanova Zoya R., head of Dept of Neurology of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹; chairman of Association². ORCID: 0000-0001-7084-0572

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

²Dagestan Association (Union) of Neurologists, Neurosurgeons and Rehabilitation Specialists, Makhachkala, Russia

Corresponding author: Manysheva Ksenia B. E-mail: manyshvavkb@gmail.com

Для цитирования: Манышева К.Б., Абусева Б.А., Умаханова З.Р. Роль мутаций в гене MTHFR и гипергомоцистеинемии в развитии ишемического инсульта. *Медицинский алфавит*. 2021; (36): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-41-46>

For citation: Manysheva K.B., Abusueva B.A., Umakhanova Z.R. Role of mutations in MTHFR gene and hyperhomocysteinemia in occurrence of ischemic stroke. *Medical alphabet*. 2021; (36):41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-41-46>





М. А. Привалова



М. Г. Соколова



М. Ю. Кабанов



О. Н. Зуева



И. А. Божков



Е. В. Лопатина



Ю. И. Поляков

Ретроспективный анализ церебральных неврологических осложнений на фоне сезонных респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции Ковид-19

М. А. Привалова^{1,2}, М. Г. Соколова^{1,3}, М. Ю. Кабанов², О. Н. Зуева²,
И. А. Божков¹, Е. В. Лопатина³, Ю. И. Поляков^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург

³ФГБУН «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

На примере сезонных эпидемий респираторных вирусных инфекций частично возможно моделировать исходы неврологических осложнений от Ковид-19, учитывая патогенетические особенности влияния вируса на сосудистую стенку и нервные клетки. Накопленный врачами различных специальностей опыт дает возможность проводить профилактику таких жизнеугрожающих осложнений, как ОНМК, ТЭЛА, интоксикация и сепсис. Необходимо с первых дней заболевания проводить динамическое наблюдение за реологическим свойством крови, уровнем системной оксигенации, активно применять антикоагулянты в профилактических дозах у пациентов на ранних этапах болезни, проводить терапию, направленную на снижение риска развития цитокинового шторма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острое нарушение мозгового кровообращения, Ковид-19, грипп, осложнения, профилактика, цитокиновый шторм, инфекционно-токсическая энцефалопатия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Retrospective analysis of cerebral neurological complications against background of seasonal respiratory viral infections and new coronavirus infection Covid-19

M. A. Privalova^{1,2}, M. G. Sokolova^{1,3}, M. Yu. Kabanov², Zueva²,
I. A. Bozhkov¹, E. V. Lopatina³, Yu. I. Polyakov^{1,3}

¹North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Hospital for Veterans of Wars, Saint Petersburg, Russia

³Institute for Physiology n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Based on the example of seasonal epidemics of respiratory viral infections, it is partially possible to model the outcomes of neurological complications from Covid-19, taking into account the pathogenetic features of the virus effect on the vascular wall and nerve cells. The accumulated experience of doctors of various specialties makes it possible to prevent such life-threatening complications as ACVA, PATE, intoxication, and sepsis. From the first days of the disease, it is necessary to conduct dynamic monitoring of blood rheology, the level of systemic oxygenation, use anticoagulants in preventive doses in patients at the early stages of the disease, conduct therapy aimed at reducing the risk of cytokine storm development.

KEY WORDS: acute cerebrovascular accident, Covid-19, influenza, complications, prevention, cytokine storm, infectious and toxic encephalopathy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

По данным ВОЗ 2020 года, более 30% пациентов, заболевших Ковид-19, имеют неврологические осложнения [1]. Наиболее опасными среди них являются острые нарушения мозгового кровообращения. В последние полтора года выпущено немало публикаций о неврологических нарушениях при новой коронавирусной инфекции. По-нашему мнению, неврологические проявления на фоне новой коронавирусной инфекции можно объяснить

такими патогенетическими механизмами, как непосредственное поражение вируса нервной ткани, и опосредованным влиянием инфекционного процесса с развитием пневмонии и возникновением воспалительно-интоксикационного синдрома [4]. С 2020 года рост смертности от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) значительно увеличился на фоне эпидемии новой коронавирусной инфекции Ковид-19. Летальность в специализи-

Таблица 1
Таблица по месяцам с процентом летальности по месяцам и годам
в СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»

| Месяцы | 2016 | | 2017 | | 2018 | | 2019 | |
|----------|------------|----------|-------------|----------|------------|----------|------------|----------|
| | Умерло | Выписано | Умерло | Выписано | Умерло | Выписано | Умерло | Выписано |
| Январь | 11 (17,0%) | 54 | 14 (21,5%) | 51 | 12 (17,0%) | 58 | 13 (18,5%) | 57 |
| Февраль | 11 (18,0%) | 51 | 12 (19,0%) | 51 | 15 (21,4%) | 55 | 11 (17,4%) | 54 |
| Март | 14 (18,5%) | 62 | 20 (26,0%) | 57 | 20 (23,2%) | 66 | 17 (20,5%) | 56 |
| Апрель | 10 (15,8%) | 53 | 11 (16,2%) | 57 | 16 (19,7%) | 65 | 12 (17,6%) | 56 |
| Май | 10 (14,9%) | 57 | 9 (13,4,0%) | 58 | 13 (18,5%) | 57 | 10 (15,6%) | 54 |
| Июнь | 10 (14,5%) | 59 | 11 (16,0%) | 58 | 10 (14,2%) | 60 | 11 (15,5%) | 60 |
| Июль | 12 (17,3%) | 57 | 8 (12,1%) | 58 | 12 (16,0%) | 63 | 12 (16,0%) | 63 |
| Август | 11 (16,9%) | 54 | 8 (13,8%) | 50 | 13 (17,3%) | 62 | 10 (14,9%) | 57 |
| Сентябрь | 12 (17,6%) | 56 | 13 (20,0%) | 52 | 14 (20,5%) | 52 | 12 (16,6%) | 60 |
| Октябрь | 17 (22,0%) | 60 | 15 (20,5%) | 58 | 18 (23,0%) | 60 | 18 (21,7%) | 65 |
| Ноябрь | 18 (22,7%) | 61 | 11 (15,7%) | 59 | 20 (24,0%) | 62 | 16 (19,5%) | 66 |
| Декабрь | 15 (20,1%) | 66 | 14 (17,0%) | 69 | 16 (21,6%) | 58 | 14 (18,4%) | 62 |

Таблица 2
Основные причины смерти, по данным аутопсий, – это пневмония,
легочно-сердечная недостаточность, отек головного мозга СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»

| Летальность (годы) | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Интоксикация | 47 (11,0%) | 57 (13,6%) | 9 (4,3%) | 9 (3,2%) | 7 (2,8%) |
| Сердечная недостаточность | 55 (12,8%) | 38 (9%) | 12 (5,6%) | 19 (7,0%) | 10 (4,0%) |
| Отек головного мозга | 180 (42,0%) | 167 (40%) | 83 (40,1%) | 116 (42,1%) | 112 (44,3%) |
| Пневмония | 184 (42,3%) | 179 (42,8%) | 83 (40,0%) | 101 (36,7%) | 94 (37,0%) |
| Сепсис | – | 32 (7,6%) | 1 (0,5%) | 8 (2,9%) | 4 (1,6%) |
| ТЭЛА | 55 (13,6%) | 50 (12%) | 20 (10%) | 30 (11,0%) | 25 (9,9%) |
| ОИМ | 1 (0,2%) | – | – | – | 1 (0,4%) |
| ВСЕГО ОНМК | 429 | 418 | 207 | 275 | 253 |
| ИИ | 394 (91,8%) | 380 (90,9%) | 185 (89,4%) | 243 (88,4%) | 220 (86,9%) |
| ГИ | 35 (8,2%) | 38 (9,1%) | 22 (10,6%) | 32 (11,6%) | 33 (13,0%) |

рваных сосудистых центрах возросла с 15–17% до 30–35%. По мнению ряда авторов, инсульт развивается на фоне декомпенсации факторов риска ОНМК, таких как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, а также на фоне воспалительных изменений в периферической крови, которые ведут к сдвигу гемостаза в прокоагулянтную сторону и нарушениям микроциркуляции, в том числе за счет наличия ACE-рецепторов, способствующих уязвимости головного мозга при коронавирусной инфекции [4, 6]. Интересен еще тот факт, что ОНМК, в свою очередь, может влиять на течение инфекционного процесса путем активации симпатической нервной системы и развитием острой иммуносупрессии [4, 5, 6]. В связи со сложившейся ситуацией, связанной с эпидемией новой коронавирусной инфекции Ковид-19, необходимо в ближайшее время разработать механизм своевременной первичной профилактики ОНМК у пациентов с Ковид-19.

Цель работы: провести ретроспективный анализ по выявлению особенностей развития и течения ОНМК на фоне новой коронавирусной инфекции Ковид-19, а также сравнить данные по течению ОНМК на фоне сезонных респираторных инфекционных заболеваний в разные годы.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 7754 историй болезни пациентов (столько пролечилось с 2016 по 2020

год), проходивших лечение по поводу острого нарушения мозгового кровообращения в СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» с 2016 по 2020 год. Средний возраст пациентов – 79,6 года. Средние сроки госпитализации – 18 койко-дней.

Результаты исследования

Анализируя количество пролеченных в ГВВ пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения за последние 5 лет, обращает на себя внимание, что наибольшее количество пациентов наблюдалось в марте, октябре, ноябре, при этом летальность в эти месяцы увеличивалась до 21–22%, в то время как в остальные месяцы она не превышала 16–17%.

ОНМК является многофакторным заболеванием, наиболее часто инсульт развивается на фоне выраженного атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (38%), нарушений сердечного ритма (34%), диабетической ангиопатии (18%), а также нарушений гемодинамики на фоне длительного спазма сосудов артериального русла шеи и головы (15%). К экзогенным факторам, оказывающим влияние на развитие ОНМК, относятся и метеорологические факторы, такие как атмосферное давление, температура воздуха, скорость ветра. Увеличение летальности наиболее часто отмечалось на фоне резких изменений температуры окружающей среды и атмосферного давления в течение суток. Одной из причин данной

закономерности можно считать снижение адаптационных возможностей у пациента с выраженным атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, в том числе снижением эластичности артериальной стенки сосудов. В период сезонных эпидемий гриппа (ранняя весна, вторая половина осени) в стационаре отмечается рост ОНМК (по ретроспективным данным – март, октябрь, ноябрь) с увеличением летальности как в абсолютных, так и относительных величинах на 3–4%.

Даже в настоящее время грипп остается плохо контролируемой инфекцией. Одной из точек-мишеней его является сердечно-сосудистая система [12]. По данным литературных источников, ОРВИ провоцируют обострение АГ и тем самым способствуют развитию ОНМК. При этом выявляется прямая корреляция тяжести инсульта с перенесенной ОРВИ. Считается, что одним из основных патогенетических механизмов, лежащих в основе повышения артериального давления при ОРВИ, являются расстройства микроциркуляции, тесно взаимосвязанные с нарушениями гемостаза и ухудшением реологических свойств крови. Немаловажным аспектом в патогенезе артериальной гипертензии является нарушение структуры эндотелия, роль которого связана не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки. [12].

Анализируя работы авторов различных лет, можно отметить, что во многих случаях развитие воспалительной реакции в различных отделах ЦНС коррелирует с тканевой инфильтрацией периферических лимфоцитов, которая, предположительно, возникает из-за кратковременных нарушений в гематоэнцефалическом барьере [14]. При инфицировании сезонным вирусом гриппа А/Н1N1А/Tomsk/13/2010 аналогично экспериментам с А/Н1N1СА/09 развитие воспалительной реакции, глиоцитоза и активация микроглии происходили без Т-клеточной инфильтрации [17]. Исходя из этого, можно предположить, что формирование деструктивных изменений в тканях фронтальной коры крыс и повышение числа клеток активированной микроглии связаны с увеличением содержания цитокинов и вероятным угнетением нейтрофических факторов [8, 11].

Важно понимать, что потенциал не нейротропных вирусов способствует развитию нейровоспаления и, таким образом, участвует в инициации различных нейродегенеративных заболеваний [3, 8]. Среди летальных исходов от сезонных ОРВИ и гриппа, летальность от ОНМК + грипп составляет не более 10%. Течение инсульта на фоне инфекционного процесса в верхних дыхательных путях утяжеляется за счет нарушения воздухопроекции и снижения газообмена, что приводит к гипоксии головного мозга. Это только один из патогенетических механизмов, значительно усугубляющих состояние пациента. Наличие сильной лихорадки, сопровождающейся значительным потоотделением, приводит к нарастанию интоксикации, а развитие гемоконцентрации повышает риск развития тромбоэмболических осложнений. Активное применение парацетамола, как жаропонижающего средства, оказывает

угнетение на лимфоцитарный росток гемопоэза, а также приводит к развитию тромбоцитопении. Данные изменения значительно нарушают работу иммунной системы и приводят к развитию коагулопатии.

В 2020 году, когда заболеваемость коронавирусной инфекцией Ковид-19 достигла уровня пандемии, многие соматические стационары Санкт-Петербурга были перепрофилированы в инфекционные. Таким образом, учитывая инфекционный профиль в госпитале, с апреля 2020 года стали поступали пациенты с Ковид-19, а также пациенты из других стационаров города, где они получали лечение по поводу ОНМК, а затем заболевали коронавирусной инфекцией. В отделение для больных с ОНМК поступали пациенты из других отделений госпиталя, у которых на фоне Ковид-19 развилось инсульт.

Среди основных осложнений Ковид-19 в нашем стационаре ОНМК составляет 12,6%. Наиболее часто инсульт развивается у пациентов старше 40–45 лет, страдающих метаболическим синдромом, в том числе артериальной гипертензией, атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, сахарным диабетом, мерцательной аритмией. Учитывая, что при течении коронавирусной инфекции Ковид-19 часто развивается состояние коагулопатии как по типу гипокоагуляции, что способствовало развитию кровотечений различной локализации, так и по типу гиперкоагуляции, что значительно повышало риск тромбоэмболических осложнений. Отмечено, что у пациентов, переносящих Ковид-19 средней и тяжелой степени течения, часто обнаруживаются высокие уровни концентрации Д-димеров и маркеров воспаления в плазме, что может быть ассоциировано с высоким риском развития сосудистых катастроф [9]. Также в случае тяжелого течения инфекционного процесса провоспалительные цитокины индуцируют гиперкоагуляцию через усиление синтеза тромбина, который, в свою очередь, может воздействовать на тромбоциты и создавать условия для артериальных тромбозов. По литературным данным, цитируемым профессором С. Н. Янишевским, инсульт наблюдается у 5,9% пациентов с Ковид-19, в среднем развивается на 10-е сутки после начала респираторных симптомов. Основным патогенетическим механизмом развития инсульта является гиперкоагуляция критических состояний, кардиоэмболия. Однако точно определить патогенетический подтип ишемического инсульта (тромбоз или эмболия) не всегда представляется возможным. При этом можно утверждать, что размеры инфарктов головного мозга обычно составляют несколько сантиметров (нелакунарные) [2].

С другой стороны, при Ковид-19 также сообщается об увеличенном протромбиновом времени, частичном тромбопластиновом времени и снижении количества тромбоцитов [4], что может увеличить риск геморрагических инцидентов. Это особенно важно у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [9]. Таким образом, ведущими патогенетическими факторами развития ОНМК на фоне Ковид-19 являются нарушение реологических свойств крови и тромбоэмболия. Нарастающая дыхательная недостаточность на фоне течения Ковид-19, сопровождающаяся

Таблица 3
Абсолютные и относительные показатели цереброваскулярной патологии с 2018 по 2020 год в СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»

| | 2018 | | 2019 | | 2020 | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | Абс. числа | Отн. числа | Абс. числа | Отн. числа | Абс. числа | Отн. числа |
| Поступило больных с ОНМК | 1790 | 100,0% | 1694 | 100,0% | 954 | 100,0% |
| Поступило с ишемическим инсультом | 1634 | 91,3% | 1533 | 90,5% | 834 | 87,4% |
| Поступило с геморрагическим инсультом | 98 | 5,4% | 76 | 4,5% | 79 | 8,3% |
| Поступило на фоне транзиторно-ишемической атаки | 58 | 3,2% | 85 | 5,0% | 41 | 4,3% |
| Летальные исходы | 352 | 20,7% | 279 | 16,5% | 232 | 24,3% |
| Летальный исход при ишемическом инсульте | 318 | 20,5% | 247 | 15,3% | 202 | 23,0% |
| Летальный исход при геморрагическом инсульте | 34 | 36,1% | 32 | 37,1% | 30 | 37,9% |

снижением уровня кислорода в крови ниже 93 %, также оказывала отрицательное воздействие на головной мозг, клинические проявления которого наблюдались в виде возбуждения, ажитации с последующим угнетением сознания.

Развитие пандемии новой коронавирусной инфекции Ковид-19 с 2020 года способствовало значительному увеличению летальности от ОНМК + Ковид до 33–35 %. При оценке причин смертельных исходов от ОНМК + Ковид в 2020 году необходимо учитывать, что у всех умерших пациентов имелось два конкурирующих жизнеугрожающих заболевания: ОНМК и вирусная полисегментарная пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией. В структуре причин смерти основную долю занимают: отек головного мозга – 36,8 %; пневмония – 38,0 %; ТЭЛА – 12,4 %; интоксикация – 11,8 %. Одним из вариантов нарушения функций ЦНС при Ковид-19 является инфекционно-токсическая энцефалопатия (ИТЭ). Это потенциально обратимая дисфункция головного мозга, которая вызывается системными нарушениями – токсемией, метаболическими нарушениями и гипоксией при инфекционном процессе. Обсуждается роль избыточной активации провоспалительных цитокинов – цитокиновый шторм [20, 21]. Рассматривается также возможность патологического аутоиммунного ответа при поликлональной стимуляции иммунной системы вирусом с перекрестным поражением вещества головного мозга. Наиболее характерными радиологическими признаками ИТЭ являются симметричные очаги поражения таламической области. Также нередко вовлекаются белое вещество больших полушарий, ствол головного мозга и мозжечок [23]. Морфологически обычно отмечается сочетание распространенного некротического процесса, микроциркуляторных нарушений, незначительных воспалительных изменений и вторичной демиелинизации [4, 24]. По наблюдениям за пациентами с Ковид-19, находившимися на лечении в госпитале, инфекционно-токсическая энцефалопатия выявлялась у пациентов с тяжелым течением инфекционного процесса и составила 34,2 % общего числа пациентов с Ковид-19, причем наличие таких клинических проявлений, как головная боль и дисфория, нами не учитывалось. Наиболее часто преобладали эпизоды психомоторного возбуждения на фоне дыхательной недостаточности (у 51,0 % пациентов с инфекционно-токсической энце-

фалопатией), делирий – у 12,5 % пациентов, угнетение сознания – у 24,0 %. Тяжелые формы проявления инфекционно-токсической энцефалопатии дифференцировались с инсультами в вертебрально-базиллярном бассейне. При проведении противоотечной и дезинтоксикационной терапии состояние больных с угнетением сознания заметно улучшалось, в отличие от состояния пациентов с инсультом в ВББ.

Заключение

Взаимодействие коронавируса с организмом человека еще недостаточно изучено. На примере сезонных эпидемий респираторных вирусных инфекций частично возможно моделировать исходы неврологических осложнений от Ковид-19, учитывая патогенетические особенности влияния вируса на сосудистую стенку и нервные клетки. Однако в настоящее время мы видим только исходы острого периода Ковид-19, а с отдаленными последствиями еще предстоит встретиться. Но накопленный опыт врачами различных специальностей дает возможность профилировать такие жизнеугрожающие осложнения, как ОНМК, ТЭЛА, интоксикация и сепсис. Необходимо с первых дней заболевания мониторировать реологические свойства крови, уровень ее оксигенации, активно применять антикоагулянты в профилактических дозах у пациентов на ранних этапах болезни, назначать антицитокиновую терапию до манифестации цитокинового шторма. Вероятно, в ближайшее время появятся более эффективные средства профилактики и лечения Ковид-19, но и на сегодняшний день у грамотного врача есть возможность оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам с Ковид-19.

Список литературы / References

1. Баринов А. Н., Мошкхоева Л. С., Пархоменко Е. В., Эмих Е. В., Ястребцева И. П. Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID-19. Медицинский алфавит. 2021; (3): 14–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-14-22>
2. Баринов А. Н., Мошкхоева Л. С., Пархоменко Е. В., Эмих Е. В., Ястребцева И. П. Clinical features, pathogenesis and treatment of long-haul COVID-19 impact on nervous system. Medical Alphabet. 2021; (3): 14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-3-14-22>
2. Вознюк И. А., Ильина О. М., Коломенцев С. В. Ишемический инсульт как клиническая форма и патогенетическая модель в структуре поражения центральной нервной системы при COVID-19. Вестник восстановительной медицины. 2020. № 4 (98). С. 90–98.
- Voznyuk I. A., Ilina O. M., Kolomentsev S. V. Ischemic stroke as a clinical form and pathogenetic model in the structure of central nervous system damage in COVID-19. Bulletin of Restorative Medicine. 2020. No. 4 (98). pp. 90–98.

3. Головачева В. А., Табеева Г. Р., Кузнецов И. В. Когнитивные нарушения при COVID-19: взаимосвязь, патогенез и вопросы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. Т. 13. № 2. С. 123–129.
Golovacheva V. A., Tabeeva G. R., Kuznetsov I. V. Cognitive disorders in COVID-19: interrelation, pathogenesis and questions of therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021. Vol. 13. No. 2. pp. 123–129.
4. Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Бойко А. Н., Вознюк И. А., Лаш Н. Ю., Сивертсева С. А., Спиринов Н. Н., Шамалов Н. А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020. Т. 120. № 6. С. 7–16.
Gusev E. I., Martynov M. Yu., Boyko A. N., Voznyuk I. A., Lash N. Yu., Sivertseva S. A., Spirin N. N., Shamalov N. A. New coronavirus infection (COVID-19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of neurological care. *S. S. Korsakov*. 2020. Vol. 120. No. 6. pp. 7–16.
5. Демьяновская Е. Г., Крыжановский С. М., Васильев А. С., Шмырев В. И. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации. *Лечащий врач*. 2021. № 2. С. 54–60.
Demyanovskaya E. G., Kryzhanovskiy S. M., Vasiliev A. S., Shmyrev V. I. Neurological aspects of COVID-19. Tactics of patient management by a neurologist taking into account the epidemiological situation. *The Attending Physician*. 2021. No. 2. pp. 54–60.
6. Иванова А. А., Шамшева О. В., Шедеркина И. О. Изучение роли инфекционного фактора в развитии инсульта у детей. Результаты 5-летнего ретроспективного анализа. *Детские инфекции*. 2021. Т. 20. № 2. С. 10–15.
Ivanova A. A., Shamsheva O. V., Shchederkina I. O. Studying the role of an infectious factor in the development of stroke in children. Results of a 5-year retrospective analysis. *Children's Infections*. 2021. Vol. 20. No. 2. pp. 10–15.
7. Коваленко Т., Сиротников Д., Штанюк Е. Поражение центральной нервной системы как осложнение COVID-19. Актуальные проблемы и общие понятия симптомов поражений ЦНС и ПНС у пациентов с COVID-19. *The Scientific Heritage*. 2021. № 63–2. С. 15–18.
Kovalenko T., Sirotnikov D., Shtanyuk E. Central nervous system damage as a complication of COVID-19. Actual problems and general concepts of symptoms of CNS and PNS lesions in patients with COVID-19. *The Scientific Heritage*. 2021. No. 63–2. pp. 15–18.
8. Ковнер А. В., Курская О. Г., Шестопалов А. М. Патогенез повреждения фронтальной коры головного мозга у мышей на фоне инфицирования сезонным вирусом гриппа А/Н1N1. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019. Т. 39. № 2. С. 5–10.
Kovner A. V., Kurskaya O. G., Shestopalov A. M. Pathogenesis of damage to the frontal cortex of the brain in mice against the background of infection with seasonal influenza virus A/H1N1. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019. Vol. 39. No. 2. pp. 5–10.
9. Кожашева А. Е., Белевбек С. О., Абдимитова Д. Ж., Сакен Б. М., Бориходжаева А. П., Баймухамбетова З. Б. COVID-19 и инсульт: возможные причины и патогенез развития (литературный обзор). *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2021. № 1. С. 103–110.
Kozhasheva A. E., Belevbek S. O., Abdimitova D. Zh., Saken B. M., Borikhodzhaeva A. P., Baymukhambetova Z. B. COVID-19 and stroke: possible causes and pathogenesis of development (literature review). *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2021. No. 1. pp. 103–110.
10. Новикова Л. В., Аюлпан А. П., Шарарова К. М., Латыпова Р. Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020. Т. 26. № 3. С. 317–326.
Novikova L. V., Ayupan A. P., Shararova K. M., Latypova R. F. Neurological and mental disorders associated with COVID-19. *Arterial Hypertension*. 2020. Vol. 26. No. 3. pp. 317–326.
11. Остроумова Т. М., Остроумова О. Д., Араблинский Н. А., Головина О. В. Инсульт и COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021. № 1. С. 26–30.
Ostroumova T. M., Ostroumova O. D., Arablinsky N. A., Golovina O. V. Stroke and COVID-19. *Medical alphabet*. 2021. No. 1. С. 26–30.
12. Роганова И. В. Прогнозирование состояния венозного кровотока по сосудам области мозга у пациентов при гриппе. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2019. № 1 (37). С. 115–120.
Roganova I. V. Predicting the state of venous blood flow through the vessels of the brain region in patients with influenza. *Bulletin of the medical Institute «Reaviz»: rehabilitation, doctor and health*. 2019. No. 1 (37). pp. 115–120.
13. Родионова О. В., Сорокоумов В. А. Неврологические заболевания в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова*. 2020. Т. 27. № 2. С. 18–24.
Rodionova O. V., Sorokoumov V. A. Neurological diseases in the conditions of the COVID-19 pandemic (literature review). *Scientific notes of the Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2020. Vol. 27. No. 2. pp. 18–24.
14. Танащян М. М., Кузнецова П. И., Раскуражев А. А. Неврологические аспекты COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. Т. 14. № 2. С. 62–69.
Tanashyan M. M., Kuznetsova P. I., Raskurazhev A. A. Neurological aspects of COVID-19. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020. Vol. 14. No. 2. pp. 62–69.
15. Цыган Н. В., Рябцев А. В., Яковлева В. А., Одинак М. М., Литвиненко И. В. Эпидемиология, паттерн и патогенез неврологических нарушений при новой коронавирусной инфекции. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020. № 53. С. 102–104.
Tsygan N. V., Ryabtsev A. V., Yakovleva V. A., Odnak M. M., Litvinenko I. V. Epidemiology, pattern and pathogenesis of neurological disorders in a new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020. No. 53. pp. 102–104.
16. Респираторные инфекции как триггер острого инфаркта миокарда и инсульта. *Практическая пульмонология*. 2018. № 1. С. 107–108.
Respiratory infections as a trigger of acute myocardial infarction and stroke. *Practical Pulmonology*. 2018. No. 1. pp. 107–108.
17. Ahmad I., Rathore F. A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020. Vol. 77. P. 8–12.
18. Banerjee D., Viswanath B. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and possible pathogenic mechanisms: insights from other coronaviruses. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020. Vol. 54. P. 102–350.
19. Beghi E. COVID-19 infection and neurological complications: present findings and future predictions. *Neuroepidemiology*. 2020. Vol. 54. No. 4. P. 1–6.
20. Cantan B., Luyt CE, Martin-Loeches I. Influenza infections and emergent viral infections in intensive care unit. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2019. Vol. 40. No. 04. P. 488–497.
21. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau Ph., Bourgoin A., Lajoie L., Dubé M., Talbot P. J. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2020. Vol. 12. No. 1. P. 14.
22. Ladecola C., Anrather J., Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell*. 2020. Vol. 183. No. 1. P. 16–27.
23. Paksu M. S., Aslan K., Kendirli T., Akyildiz B. N., Yener N., Yildizdas R. D., Davutoglu M., Yaman A., Isikay S., Sensoy G., Tasdemir H. A. Neuroinfluenza: evaluation of seasonal influenza associated severe neurological complications in children (a multicenter study). *Child's Nervous System*. 2018. Vol. 34. No. 2. P. 335–347.
24. Radzišauskienė D., Vitkauskaitė M., Žvinytė K., Mameniškienė R. Neurological complications of pandemic A (H1N1) 2009pdm, postpandemic A (H1N1) v, and seasonal influenza A. *Brain and behavior*. 2021. Vol. 11. No. 1.
25. Robinson C. P., Busl K. M. Neurologic manifestations of severe respiratory viral contagions. *Critical care explorations*. 2020. Vol. 2. No. 4.

Статья поступила / Received 09.11.21

Получена после рецензирования / Revised 22.11.21

Принята к публикации / Accepted 23.11.21

Сведения об авторах

Привалова Мария Андреевна, к.м.н., зав. неврологическим отделением для больных с ОНМК¹. ORCID: 0000-0002-1265-2378

Соколова Мария Георгиевна, д.м.н., доцент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова². ORCID: 0000-0002-3829-9971

Кабанов Максим Юрьевич, д.м.н., проф., начальник госпиталя¹. ORCID: 0000-0002-9901-8520

Зуева Ольга Николаевна, к.м.н., зам. начальника госпиталя по неврологии¹. ORCID: 0000-0003-1727-7279

Божков Игорь Александрович, д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением². ORCID: 0000-0001-5586-9633

Лопатина Екатерина Валентиновна, д.б.н., в.н.с. лаборатории физиологии сердечно-сосудистой системы и лимфологии³. ORCID: 0000-0003-0729-5852

Поляков Юрий Израилевич, д.м.н., проф. кафедры психиатрии². ORCID: 0000-0003-1664-2107

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург

³ФГБУН «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Соколова М. Г. E-mail: sokolova.m08@mail.ru

About authors

Privalova Maria A., PhD Med, head of Neurological Dept for Patients with Stroke¹. ORCID: 0000-0002-1265-2378

Sokolova Maria G., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Neurology n. a. acad. S. N. Davidenkov². ORCID: 0000-0002-3829-9971

Kabanov Maxim Yu., DM Sci (habil.), professor, head of the Hospital¹. ORCID: 0000-0002-9901-8520

Zueva Olga N., PhD Med, deputy head of the Hospital for Neurology¹. ORCID: 0000-0003-1727-7279

Bozhkov Igor A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Public Health, Economics and Healthcare Management². ORCID: 0000-0001-5586-9633

Lopatina Ekaterina V., Doctor Bio Sci, leading researcher at Laboratory of Physiology of Cardiovascular System and Lymphology³. ORCID: 0000-0003-0729-5852

Polyakov Yuri I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Psychiatry². ORCID: 0000-0003-1664-2107

¹North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Hospital for Veterans of Wars, Saint Petersburg, Russia

³Institute for Physiology n. a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Sokolova Maria G. E-mail: sokolova.m08@mail.ru

Для цитирования: Привалова М. А., Соколова М. Г., Кабанов М. Ю., Зуева О. Н., Божков И. А., Лопатина Е. В., Поляков Ю. И. Ретроспективный анализ церебральных неврологических осложнений на фоне сезонных респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции Ковид-19. *Медицинский алфавит*. 2021; (36): 47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-47-51>

For citation: Privalova M. A., Sokolova M. G., Kabanov M. Yu., Zueva O. N., Bozhkov I. A., Lopatina E. V., Polyakov Yu. I. Retrospective analysis of cerebral neurological complications against the background of seasonal respiratory viral infections and new coronavirus infection Covid-19. *Medical alphabet*. 2021; (36):47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-47-51>

Саркопения при нейродегенеративных заболеваниях



M. A. Коротыш



С. Н. Светозарский



С. В. Копишинская

М. А. Коротыш¹, С. Н. Светозарский², С. В. Копишинская³

¹ООО «Медико-генетический центр „Геном“», Нижний Новгород

²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород

³ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров

РЕЗЮМЕ

Саркопения – это прогрессирующее генерализованное заболевание мышечной ткани, ассоциированное с повышенным риском падений, переломов, ограничением физических возможностей и смертностью. Критерии саркопении основаны на оценке триады симптомов – снижении мышечной массы, силы мышц и нарушении физического состояния. Наиболее распространенными методами диагностики заболевания являются динамометрия сжатия кисти, денситометрия, биоимпедансометрия, измерение скорости ходьбы. Данные методики имеют высокую точность и прогностическую ценность, однако не всегда применимы к пациентам с неврологическими нарушениями. В статье обсуждаются особенности выявления саркопении в неврологической практике, а также ее связь с нейродегенеративными заболеваниями – болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом. Имея ряд общих патофизиологических механизмов, каждое из заболеваний характеризуется специфическим фенотипом мышечной атрофии. Высокая встречаемость симптомов саркопении при нейродегенеративных заболеваниях и общность механизмов их развития позволяет говорить о саркопении как о перекрестном или оверлап-синдроме нейродегенеративных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атрофия мышц, динамометрия, денситометрия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, оверлап-синдром.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sarcopenia in neurodegenerative disorders

M. A. Korotysh¹, S. N. Svetozarskiy², S. V. Kopishinskaya³

¹Medical and Genetic Centre 'Genom', Nizhny Novgorod, Russia

²Volga District Medical Centre, Nizhny Novgorod, Russia

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia

SUMMARY

Sarcopenia is a progressive generalized muscle disorder, associated with an increased risk of falls, fractures, physical disability, and mortality. Sarcopenia criteria are based on an assessment of a triad of symptoms – a decrease in muscle mass, muscle strength, and impaired physical performance. The most common diagnostic methods are handgrip dynamometry, densitometry, bioimpedansometry, and gait speed measurement. These methods have high accuracy and prognostic value, but are not always applicable to neurological patients. The article discusses sarcopenia detection in neurological practice, as well as its connection with neurodegenerative disorders – Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis. Having a number of common pathophysiological mechanisms, each of the diseases is characterized by a specific phenotype of muscle atrophy. The high incidence of sarcopenia symptoms in neurodegenerative diseases and the common mechanisms of their development allow us to treat sarcopenia as an overlap syndrome of neurodegenerative disorders.

KEY WORDS: muscle atrophy, dynamometry, densitometry, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, overlap syndrome.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Термин «саркопения» был впервые предложен Ирвином Розенбергом в 1989 году для описания возрастного снижения мышечной массы [1] и в дальнейшем получил свое развитие в связи уточнением патофизиологических, клинических и социальных последствий данного состояния. В клинической модификации 2016 года Международной классификации болезней 10-го пересмотра саркопения была выделена в качестве отдельной нозологии под кодом М 62.84 [2]. Распространенность саркопении среди лиц старше 65 лет, в зависимости от региона проживания и диагностических критериев, колеблется от 4,6 % [3], 10,0–18,0 % [4] до 29,0 % [5], в метаанализе G. Shafiee *et al.* встречаемость составила 10,0 % среди относительно здоровых людей в возрасте 60 лет и старше [6]. Проспективные исследования показали, что саркопения приводит к ограничению подвижности, снижению персональной и инструментальной активности повседневной деятель-

ности [7, 8, 9], повышению частоты падений, переломов бедра [10, 11], госпитализаций [7, 8, 12], уровня смертности [7, 8, 13, 14]. Клиническая и социальная значимость заболевания определяют актуальность его изучения в контексте практической деятельности врачей различных специальностей.

Научное определение понятия «саркопения» остается предметом для дискуссий. В клинической практике широко применяется определение Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых 2010 года: саркопения – состояние, проявляющееся генерализованной прогрессирующей потерей скелетной мышечной массы или силы мышц, что приводит к снижению работоспособности, качества жизни и преждевременной смерти [15]. Накопление данных о природе и клинических последствиях заболевания позволило контекстуализировать данное понятие и в 2019 году предложить следующее определение:

Таблица 1
Существующие критерии диагноза саркопении

| Исследовательская группа | Критерии | | |
|---|---|---|---|
| | (1) Мышечная масса | (2) Сила мышц | (3) Физическое состояние |
| Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых [15] | АТМ/рост ² Мужчины: ≤ 7,23 кг/м ² Женщины: ≤ 5,67 кг/м ² | Сила кисти Мужчины: < 30 кг Женщины: < 20 кг, или (3) | Скорость ходьбы: < 0,8 м/с |
| Международная рабочая группа по саркопении [17] | АТМ/рост ² Мужчины: ≤ 7,23 кг/м ² Женщины: ≤ 5,67 кг/м ² | – | Скорость ходьбы: ≤ 1 м/с |
| Проект «Саркопения» фонда Национального института здоровья США [18] | АТМ/ИМТ Мужчины: < 0,789 Женщины: < 0,512 | Сила кисти Мужчины: < 26 кг Женщины: < 16 кг | – |
| Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых [16] | АТМ/рост ² Мужчины: ≤ 7,0 кг/м ² Женщины: ≤ 5,5 кг/м ² | Сила кисти Мужчины: < 27 кг Женщины: < 16 кг Тест вставания со стула: > 15 с на 5 подъемов | Скорость ходьбы: ≤ 0,8 м/с Краткая батарея тестов физического функционирования: ≤ 8 баллов |

Примечание: АТМ – тощая масса аппендикулярных мышц; ИМТ – индекс массы тела.

саркопении – это прогрессирующее генерализованное заболевание мышечной ткани, ассоциированное с повышенным риском падений, переломов, ограничением физических возможностей и смертностью [16].

Диагностика саркопении

Разночтения в определении понятия «саркопения» закономерно приводят к сосуществованию различных диагностических критериев саркопении, основанных на оценке триады симптомов – снижении мышечной массы, силы мышц и нарушении физического состояния (табл. 1). Если критерий потери мышечной массы учитывается во всех системах оценки, то снижение силы мышц и ухудшения физического состояния рассматривалось как альтернативные признаки (Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых, 2010), либо один из них не входит в число критериев [17, 18]. Консорциум экспертов в 2020 году сформулировал необходимые компоненты дефиниции на основании их роли в развитии клинически и социально значимых последствий [19]. К ним были отнесены низкая сила кисти и снижение скорости ходьбы. В обновленных рекомендациях Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых 2019 года на первый план выдвигается снижение силы мышц как наиболее значимый и доступный прогностический критерий, по которому можно проводить скрининг на саркопению [16]. Кроме того, вводится понятие «качество мышечной ткани», отражающее клеточный состав и архитектуру мышечной ткани.

Существуют ряд методик исследования для каждого из триады симптомов саркопении (табл. 2) [16, 20–22]. Для оценки скелетной мышечной массы методом денситометрии, двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, используют параметр тощей массы аппендикулярных мышц (АТМ), который рассчитывается как сумма тощей мышечной массы в руках и ногах, без включения жировой и костной массы [15]. Учитывая влияние роста на данный параметр, в диагностических критериях используют индексированные показатели, например, АТМ/рост², АТМ / индекс массы тела

(ИМТ) [16]. Метод денситометрии отличается высокой скоростью измерений, точностью и повторяемостью результата, однако он имеет свои недостатки: оборудование не является портативным и имеет высокую стоимость. Биоимпедансометрия основана на измерении электропроводности человеческого тела, объем тканей рассчитывается математически. Оборудование для биоэлектрического импедансного анализа отличается доступностью и транспортабельностью и при условии правильной калибровки может обеспечить допустимую точность измерений [24].

Благодаря доступности, простоте выполнения и высокой прогностической ценности ее результата в отношении длительных госпитализаций, функциональных ограничений и риска смерти [25, 26] динамометрия кисти оказалась наиболее востребованной методикой оценки мышечной силы в условиях клинической практики и научных исследованиях [27, 28]. Для стандартизации результатов исследования рекомендуют применять динамометр Джамара и учитывать лучший из результатов трехкратного выполнения упражнения правой и левой рукой [29]. При отсутствии в кабинете динамометра альтернативой служит тест подъема со стула, где оценивают время, необходимое для пятикратного вставания без помощи рук [27].

Для оценки физического статуса большинство клиницистов (63%) предпочитают использовать измерение скорости ходьбы на дистанции 4 м [30], осуществимое в пределах кабинета врача и требующее минимума времени и усилий со стороны врача и пациента, в отличие от теста 6-минутной ходьбы. Краткая батарея тестов физического функционирования состоит из оценки скорости ходьбы, вставания со стула и равновесия, максимальное количество баллов – 12. Методика получила широкое распространение в исследовательских работах, однако в практической деятельности ее применение ограничено, поскольку ее выполнение занимает порядка 10 минут [16]. Недостаток данных методик – в их неприменимости к маломобильным пациентам. Дополнительно применяют шкалы для оценки тяжести – Sarcoscore [31] и ассоциированного качества жизни – SarQoL [32].

Методы оценки основных критериев диагноза саркопении – мышечной массы, силы и физического состояния

| Метод исследования | Преимущества метода | Недостатки метода |
|---|---|---|
| Исследование мышечной массы | | |
| Денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) | Высокоинформативный метод | Высокая стоимость, оборудование не компактное. Не позволяет оценить долю внутримышечного жира |
| Антропометрия | Простой в применении | Низкие точность и повторяемость |
| Биоимпедансометрия | Простой в применении | Недостаточно стандартизирован, не прямое измерение мышечной массы |
| Воздушно-вытеснительная плетизмография | Высокая повторяемость | Основан на допущении о равной плотности жировой и иных тканей у разных людей |
| Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография | Чувствительность выше, чем у денситометрии | Высокая лучевая нагрузка |
| Ультразвуковое исследование | Альтернативная методика для маломобильных пациентов, после инсульта | Низкая повторяемость |
| Исследование силы мышц | | |
| Изометрическая / изокинетическая динамометрия | «Золотой стандарт» измерения силы мышц | Высокая стоимость оборудования |
| Динамометрия сжатия кисти | Простой в применении | Неприменим при болезнях с поражением кисти (ревматоидный артрит и др.) |
| Тест вставания со стула | Не требует оборудования | |
| Британская шкала оценки мышечной силы (Medical Research Council weakness Scale sum Score, MRC-SS) | Комплексная оценка, не требующая оборудования | Субъективность, длительность выполнения |
| Исследование физического статуса | | |
| Краткая батарея тестов физического функционирования | Простой в применении способ комплексной оценки | Требует достаточного количества времени |
| Измерение скорости ходьбы (4 м) | Простой и быстрый в исполнении, прогностическая ценность | Оценка по одному параметру |
| Тест 6-минутной ходьбы | Простой в исполнении | Требует времени и достаточного пространства |
| Шкала равновесия Берга (Berg Balance Scale, BBS) | Комплексная оценка, не требующая оборудования | Длительность выполнения |

Для выявления саркопении в клинической практике рекомендован следующий алгоритм действий [16]. Заподозрить заболевание позволяют данные анамнеза: падения, ощущение слабости, медлительность походки, трудности при вставании со стула, потеря массы тела. Для скрининга также применяют опросник SARC-F, состоящий из пяти вопросов и предъявляемый пациенту для самостоятельного заполнения [33]. При подозрении на саркопению оценивают мышечную силу с помощью динамометрии сжатия кисти или теста вставания со стула. Снижение силы мышц (табл. 1) считается достаточным критерием для предварительного диагноза саркопении и внесения изменений в тактику ведения пациента. Для подтверждения диагноза определяют объем и качество мышечной ткани доступным способом (табл. 2). Неудовлетворительный результат исследования физического статуса указывает на тяжелую саркопению.

Ассоциированные состояния

Саркопения входит в клинический фенотип старческой немощности, кахексии, саркопенического ожирения [34].

Старческая немощность – это состояние повышенной уязвимости, которое характеризуется критериями энергетического дефицита: низкая сила кисти, замедленная

скорость ходьбы, низкая физическая активность и непреднамеренная потеря веса [35]. Слабость часто связана с уменьшением ежедневной активности, ухудшением пищевого статуса, нарушением когнитивных функций и саркопенией.

Кахексия – это многофакторный синдром с непроизвольной прогрессирующей потерей веса в результате уменьшения массы скелетных мышц с истощением или без истощения жировой ткани [36]. Она характеризуется системным воспалением и синдромом метаболических изменений, приводящих к прогрессирующим функциональным нарушениям. Кахексия обычно связана с тяжелыми заболеваниями, такими как онкологические заболевания, СПИД, хроническая обструктивная болезнь легких, а также терминальная стадия почечной недостаточности [37].

Саркопеническое ожирение – сочетание ожирения и саркопении [38]. Оно связано с изменениями в составе тела, которые включают увеличение жировых отложений и снижение скелетной мускулатуры, хотя ИМТ может оставаться относительно высоким. Патогенез саркопенического ожирения – многофакторный, он заключается в том, что комплекс таких факторов, как старение, малоподвижный образ жизни, нездоровые пищевые привычки, инсулинорезистентность, воспаление

и окислительный стресс, приводит к количественному и качественному дефициту мышечной ткани и увеличению жировой массы [39].

Саркопения при неврологических заболеваниях

Клиническое, социальное и прогностическое значение саркопии в гериатрической, онкологической, эндокринологической и ревматологической практике явилось предметом многих исследований, в то время как развитие саркопии при неврологических заболеваниях привлекло внимание исследователей лишь в последние годы [40].

Одной из причин, ограничивающей исследование саркопии в неврологической практике, является несоответствие модели пожилого пациента, для которой разрабатывались широко применяемые методики оценки мышечной массы, силы и физического состояния и модели неврологического пациента. Двигательные и вестибулярные нарушения, не связанные с саркопией, могут ограничивать ходьбу (гемиплегия), выполнение денситометрии (социальные ограничения, маломобильные пациенты) и динамометрии (парезы, гиперкинезы). Оборудование для денситометрии в большинстве случаев требует доставки пациента и принятия им вертикального положения, что трудно выполнимо в группе больных, перенесших инсульт. Измерение силы сжатия кисти коррелирует со степенью двигательных нарушений после инсульта [41], однако его результат не вполне отражает общую мышечную силу испытуемого [42] и будет неадекватен у пациентов с парезами и гиперкинезами. Нулевая скорость ходьбы не может являться единственным критерием нарушения физического статуса, ассоциированного с дефицитом мышечной ткани, у пациентов с гемиплегией.

В этой связи интерес представляет работа Н. Jung *et al.*, посвященная разработке комплекса диагностики саркопии, применимого у неврологических пациентов [21]. В группе из 40 пациентов, перенесших ишемический или геморрагический инсульт и способных к ходьбе, попарно сравнили диагностическую ценность следующих методик: денситометрия с помощью портативного прибора InBody S 10 и ультразвуковое исследование (УЗИ) мышц верхней и нижней конечности; динамометрия кисти и британская шкала оценки мышечной силы; измерение скорости ходьбы на 4 м и шкала равновесия Берга. Авторы пришли к заключению, что толщина *m. tibialis anterior*, по данным УЗИ, британская шкала оценки мышечной силы и шкала равновесия Берга представляют адекватную альтернативу традиционным критериям оценки триады симптомов саркопии.

Саркопения при болезни Альцгеймера (БА)

В зависимости от пола пациента и стадии БА, распространенность саркопии составляет 23–60%, коррелирует с возрастом, ИМТ и количеством баллов по краткой шкале оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination) [43, 44]. У женщин с БА саркопения протекает более тяжело [45]. К общим элементам патогенеза

саркопии и БА относят воспаление, окислительный стресс, гормональный дисбаланс, нарушения питания и снижение подвижности [45, 47]. По данным позитронно-эмиссионной томографии, отложение бета-амилоида в головном мозге коррелирует с замедлением походки у пожилых и у пациентов с умеренным когнитивным снижением [48]. Потеря веса на доклинической стадии ассоциирована с более быстрым прогрессированием БА впоследствии [49], большой объем мышечной ткани у пожилых людей ассоциирован с меньшим риском развития БА [50].

Клинический фенотип саркопии на ранних стадиях БА характеризуется снижением мышечной силы без потери мышечной массы верхних и нижних конечностей у женщин и аналогичными изменениями нижних конечностей у мужчин. Как мышечная сила, так и масса тела снижаются при умеренной БА. Замедление походки отмечается на ранних стадиях БА, коррелирует с выраженностью когнитивных и аффективных расстройств и усугубляется с прогрессированием деменции [43, 45]. Таким образом, снижение силы мышц и скорости ходьбы рассматривают как ранние некогнитивные симптомы БА.

Саркопения при болезни Паркинсона (БП)

Саркопения выявляется у 17–47% пациентов с БП в зависимости от пола и стадии заболевания, а также применяемых критериев [51, 52, 53]. У мужчин с БП заболевание выявляется чаще и носит более выраженный характер, тяжесть саркопии коррелирует с тяжестью БП [51, 54]. Пациенты с двигательными нарушениями в рамках продромальной БП имеют также и признаки ранней стадии саркопии [55]. Саркопения выявляется у пациентов с большим стажем болезни, тяжестью двигательных и немоторных нарушений, высокой частотой падений, госпитализаций, низким качеством жизни [54].

К причинам саркопии при БП относят дофамин-ассоциированную потерю мотонейронов, дефицит поступления микронутриентов, связанный с тошнотой, запорами, дисфагией, депрессией и побочными эффектами от лечения, и сниженную физическую активность [56, 57, 59]. Механизм ее развития может быть опосредован нарушением фронто-стриато-таламических связей при БП, нарушение исполнительных функций рассматривают как ранний маркер саркопии [52]. У больных с БП, имеющих признаки саркопии, определяется уменьшение объема и количества нервно-мышечных единиц – групп мышечных волокон, иннервируемых одним мотонейроном [58].

Особенность клинического фенотипа саркопии при БП, по сравнению с саркопией при физиологическом старении, заключается в прогрессирующей потере не только мышечной, но и жировой массы [52, 61]. Потеря жировой ткани при БП коррелирует со снижением когнитивных функций, в то время как при старении большие значения ИМТ и массы жировой ткани связаны с лучшими результатами когнитивного тестирования, в том числе исполнительных функций [52, 61]. Тяжесть БП коррелирует со снижением силы мышц [60].

Саркопения при боковом амиотрофическом склерозе

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, вызванное дегенерацией мотонейронов и приводящее к параличам и последующей атрофии мышц. Заболевание манифестирует в возрасте 40–65 лет, летальный исход наступает в среднем через 3–5 лет после дебюта вследствие дыхательной недостаточности [62]. Предполагают, что дегенерации мотонейронов при БАС предшествует дисфункция на уровне нервно-мышечного соединения, приводящая к трансинаптической дегенерации, проявляющейся дистальной аксонопатией на ранней стадии болезни [63, 64]. Раннее поражение аксонов обнаруживается и при БА и БП, причем нарушение функций аксонов совпадает по времени с дебютом клинической симптоматики [55, 65]. Как аксональная дегенерация, так и потеря мотонейронов также лежат в основе развития саркопении [56, 66]. Исследование размера и количества нервно-мышечных единиц позволило установить их уменьшение как при БАС, так и при саркопении [56, 66].

Заключение

За последние годы представления о саркопении претерпели значительные изменения – от клинического синдрома, характерного для пожилых людей, к самостоятельному заболеванию мышечной ткани, ассоциированному с онкологической, эндокринологической, ревматологической, неврологической патологией у пациентов различного возраста. Клиническая и социальная значимость, характеризующаяся повышением рисков падений и переломов, смертности, снижением качества жизни, требует совершенствования диагностики и лечения саркопении. Характерная триада симптомов (снижение мышечной массы, силы мышц и нарушение физического состояния) проявляет себя в полной мере лишь на стадии тяжелой саркопении, в то время как снижения силы мышц, по данным динамометрии, уже достаточно, чтобы поставить предварительный диагноз. При обследовании пациентов с двигательными нарушениями приходится обращаться к альтернативным методам диагностики, таким как УЗИ мышц, британская шкала оценки мышечной силы и шкала равновесия Берга. Снижение силы мышц и скорости ходьбы рассматривается как ранний симптом БА и БП, прогрессирующий на продвинутых стадиях заболеваний. Ввиду высокой встречаемости симптомов саркопении при нейродегенеративных заболеваниях и общности механизмов их развития можно говорить о саркопении при БА, БП и БАС как о перекрестном или оверлап-синдроме [55, 65] нейродегенеративных заболеваний.

Список литературы / References

1. Rosenberg I. Summary comments. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50 (5): 1231–1233. <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.5.1231>
2. Anker S, Morley J, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016; 7 (5): 512–514. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12147>

3. Patel H, Syddall H, Jameson K et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing.* 2013; 42 (3): 378–384. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz197>
4. Moreira V, Perez M, Lourenço R. Prevalence of sarcopenia and its associated factors: the impact of muscle mass, gait speed, and handgrip strength reference values on reported frequencies. *Clinics.* 2019; 74: e477. <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e477>
5. Cruz-Jentoft A, Landi F, Schneider S et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 2014; 43 (6): 748–759. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu115>
6. Shafiqe G, Keshkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larjani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* 2017; 16 (1): 21. <https://doi.org/10.1186/s40200-017-0302-x>
7. Hirani V, Blyth F, Naganathan V et al. Sarcopenia Is Associated with Incident Disability, Institutionalization, and Mortality in Community-Dwelling Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Med Dir Assoc.* 2015; 16 (7): 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.02.006>
8. Bianchi L, Ferrucci L, Cherubini A et al. The Predictive Value of the EWGSOP Definition of Sarcopenia: Results from the InCHIANTI Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2015; 71 (2): 259–264. <https://doi.org/10.1093/geronol/glv129>
9. Cesari M, Rolland Y, Abellan Van Kan G et al. Sarcopenia-Related Parameters and Incident Disability in Older Persons: Results From the 'Invecchiare in Chianti' Study. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2014; 70 (4): 457–463. <https://doi.org/10.1093/geronol/glu181>
10. Landi F, Liperoti R, Russo A et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: Results from the iSIRENCA study. *Clinical Nutrition.* 2012; 31 (5): 652–658. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.02.007>
11. Zhang X, Huang P, Dou Q et al. Falls among older adults with sarcopenia dwelling in nursing home or community: A meta-analysis. *Clinical Nutrition.* 2020; 39 (1): 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.002>
12. Zhang X, Zhang W, Wang C, Tao W, Dou Q, Yang Y. Sarcopenia as a predictor of hospitalization among older people: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2018; 18 (1): 188. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0878-0>
13. Liu P, Hao Q, Hai S, Wang H, Cao L, Dong B. Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017; 103: 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.007>
14. Bayraktar E, Tosun Tasar P, Binici D, Karasahin O, Timur O, Sahin S. Relationship between Sarcopenia and Mortality in Elderly Inpatients. *Eurasian J Med.* 2020; 52 (1): 298–33. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2020.19214>
15. Cruz-Jentoft A, Baeyens J, Bauer J et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39 (4): 412–423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
16. Cruz-Jentoft A, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (1): 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
17. Fielding R, Vellas B, Evans W et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. *International Working Group on Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc.* 2011; 12 (4): 249–256. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003>
18. Dam T, Peters K, Fragala M et al. An Evidence-Based Comparison of Operational Criteria for the Presence of Sarcopenia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2014; 69 (5): 584–590. <https://doi.org/10.1093/geronol/glu013>
19. Bhasin S, Travison T, Manini T et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jgs.16372>
20. Fuggle N, Shaw S, Dennison E, Cooper C. Sarcopenia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2017; 31 (2): 218–242. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.11.007>
21. Jung H, Lee Y, Kim M, Uhm K, Lee J. Suggested Assessments for Sarcopenia in Patients with Stroke Who Can Walk Independently. *Ann Rehabil Med.* 2020; 44 (1): 20–37. <https://doi.org/10.5535/arm.2020.44.1.20>
22. Shaw S, Dennison E, Cooper C. Epidemiology of Sarcopenia: Determinants Throughout the Lifecourse. *Calcif Tissue Int.* 2017; 101 (3): 229–247. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0277-0>
23. Kim K, Jang H, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med.* 2016; 31 (4): 643–650. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.015>
24. Sergi G, De Rui M, Veronese N et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clinical Nutrition.* 2015; 34 (4): 667–673. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.07.010>
25. Leong D, Teo K, Rangarajan S et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet.* 2015; 386 (9990): 266–273. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)62000-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)62000-6)
26. Ibrahim K, May C, Patel H, Baxter M, Sayer A, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Study.* 2016; 2 (1): 27. <https://doi.org/10.1186/s40814-016-0067-x>
27. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016; 16 (1): 170. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0349-4>

28. Steiber N. Strong or Weak Handgrip? Normative Reference Values for the German Population across the Life Course Stratified by Sex, Age, and Body Height. *PLoS ONE*. 2016; 11 (10): e0163917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163917>
29. Roberts H, Denison H, Martin H et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011; 40 (4): 423–429. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>
30. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft A et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice. *Calcif Tissue Int*. 2019; 105 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00545-w>
31. Osuka Y, Kim H, Kawai H et al. Sarcoscore: A Novel Approach for Assessing Sarcopenia and Functional Disability in Older Adults. *J Clin Med*. 2020; 9 (3): 692. <https://doi.org/10.3390/jcm9030692>
32. Beaudart C, Biver E, Reginster J et al. Validation of the SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 8 (2): 238–244. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12149>
33. Malmstrom T, Miller D, Simonsick E, Ferrucci L, Morley J. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015; 7 (1): 28–36. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12048>
34. Pinotti E, Montuori M, Borrelli V, Giuffrè M, Angrisani L. Sarcopenia: What a Surgeon Should Know. *Obes Surg*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04516-1>
35. Fried L, Tangen C, Walston J et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001; 56 (3): M146–M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
36. Vanhouette G, van de Wiel M, Wouters K et al. Cachexia in cancer: what is in the definition? *BMJ Open Gastroenterol*. 2016; 3 (1): e000097. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2016-000097>
37. Thomas D. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clinical Nutrition*. 2007; 26 (4): 389–399. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.03.008>
38. El Ghoch M, Calugi S, Grave R. Sarcopenic Obesity: Definition, Health Consequences and Clinical Management. *Open Nutr J*. 2018; 12 (1): 70–73. <https://doi.org/10.2174/1874288201812010070>
39. Polyzos S, Margioris A. Sarcopenic obesity. *Hormones*. 2018; 17 (3): 321–331. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0049-x>
40. Noh H, Oh S, Song H et al. Relationships between cognitive function and body composition among community-dwelling older adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2017; 17 (1): 259. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0651-9>
41. Bertrand A, Fournier K, Wick Brasey M, Kaiser M, Frischknecht R, Diserens K. Reliability of maximal grip strength measurements and grip strength recovery following a stroke. *Journal of Hand Therapy*. 2015; 28 (4): 356–363. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2015.04.004>
42. Bohannon R. Adequacy of hand-grip dynamometry for characterizing upper limb strength after stroke. *Isoinet Exerc Sci*. 2004; 12 (4): 263–265. <https://doi.org/10.3233/ies-2004-0184>
43. Ogawa Y, Kaneko Y, Sato T, Shimizu S, Kanetaka H, Hanyu H. Sarcopenia and Muscle Functions at Various Stages of Alzheimer Disease. *Front Neurol*. 2018; 9: 710. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00710>
44. Sugimoto T, Ono R, Murata S et al. Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res*. 2016; 13 (6): 718–726. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160211124828>
45. Ohta Y, Nomura E, Hatanaka N et al. Female dominant association of sarcopenia and physical frailty in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019; 70: 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.062>
46. Michaud M, Balaray L, Moulis G et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; 14 (12): 877–882. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.009>
47. Tolea M, Galvin J. Sarcopenia and impairment in cognitive and physical performance. *Clin Interv Aging*. 2015; 663. <https://doi.org/10.2147/cia.s76275>
48. del Campo N, Payoux P, Djilali A et al. Relationship of regional brain β -amyloid to gait speed. *Neurology*. 2015; 86 (1): 36–43. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002235>
49. Soto M, Secher M, Gillette-Guyonnet S et al. Weight Loss and Rapid Cognitive Decline in Community-Dwelling Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012; 28 (3): 647–654. <https://doi.org/10.3233/jad-2011-110713>
50. Kim J, Choi K, Cho S et al. Association of muscle and visceral adipose tissues with the probability of Alzheimer's disease in healthy subjects. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 949. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37244-9>
51. Vetrano D, Pisciotta M, Laudisio A et al. Sarcopenia in Parkinson Disease: Comparison of Different Criteria and Association with Disease Severity. *J Am Med Dir Assoc*. 2018; 19 (6): 523–527. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.005>
52. Lee C, Chen H, Chen P et al. Correlation between Executive Network Integrity and Sarcopenia in Patients with Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16 (24): 48–84. <https://doi.org/10.3390/ijerph16244884>
53. Lima D, de Almeida S, Bonfadini J et al. Clinical correlates of sarcopenia and falls in Parkinson's disease. *PLoS ONE*. 2020; 15 (3): e0227238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227238>
54. Peball M, Mahlkecht P, Werkmann M et al. Prevalence and Associated Factors of Sarcopenia and Frailty in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study. *Gerontology*. 2018; 65 (3): 216–228. <https://doi.org/10.1159/000492572>
55. Drey M, Hasmann S, Krenovsky J et al. Associations between Early Markers of Parkinson's Disease and Sarcopenia. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 53. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00053>
56. Drey M, Krieger B, Sieber C et al. Motoneuron Loss Is Associated With Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15 (6): 435–439. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.02.002>
57. Kwan P. Sarcopenia, a Neurogenic Syndrome? *J Aging Res*. 2013; 2013: 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/791679>
58. Krenovsky J, Bötzel K, Ceballos-Baumann A et al. Interrelation between Sarcopenia and the Number of Motor Neurons in Patients with Parkinsonian Syndromes. *Gerontology*. 2020; 1–7. <https://doi.org/10.1159/000505590>
59. Pradhan S, Kelly V. Quantifying physical activity in early Parkinson disease using a commercial activity monitor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019; 66: 171–175. <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2019.08.001>
60. Ozer F, Akin S, Gultekin M, Zararsiz G. Sarcopenia, dynapenia, and body composition in Parkinson's disease: are they good predictors of disability? A case-control study. *Neurological Sciences*. 2019; 41 (2): 313–320. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04073-1>
61. Tan A, Hew Y, Lim S et al. Altered body composition, sarcopenia, frailty, and their clinico-biological correlates, in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 56: 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2018.06.020>
62. Chiò A, Logroscino G, Traynor B et al. Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. *Neuroepidemiology*. 2013; 41 (2): 118–130. <https://doi.org/10.1159/000351153>
63. Cappello V, Francolini M. Neuromuscular Junction Dismantling in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (10): 2092. <https://doi.org/10.3390/ijms18102092>
64. Moloney E, de Winter F, Verhaagen J. ALS as a distal axonopathy: molecular mechanisms affecting neuromuscular junction stability in the presymptomatic stages of the disease. *Front Neurosci*. 2014; 8: 252. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00252>
65. Uitti R, Berry K, Yasuhara O et al. Neurodegenerative 'overlap' syndrome: Clinical and pathological features of Parkinson's disease, motor neuron disease, and Alzheimer's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 1995; 1 (1): 21–34. [https://doi.org/10.1016/1353-8020\(95\)00004-p](https://doi.org/10.1016/1353-8020(95)00004-p)
66. Drey M, Grösch C, Neuwirth C, Bauer J, Sieber C. The Motor Unit Number Index (MUNIX) in sarcopenic patients. *Exp Gerontol*. 2013; 48 (4): 381–384. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.01.011>

Статья поступила / Received 10.12.21

Получена после рецензирования / Revised 14.12.21

Принята к публикации / Accepted 14.12.21

Сведения об авторах

Коротыш Мария Анатольевна, врач-невролог, нейропсихолог¹.
E-mail: korotysh.ma@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6745-2445

Светозарский Сергей Николаевич, к.м.н., врач-офтальмолог
офтальмологического отделения². ORCID: 0000-0002-7472-4883

Копишинская Светлана Васильевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии,
нейрохирургии и нейрореабилитации³. ORCID: 0000-0003-0926-7724

¹ООО «Медико-генетический центр „Геном“», Нижний Новгород

²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород

³ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров

Автор для переписки: Коротыш Мария Анатольевна. E-mail: korotysh.ma@gmail.com

About authors

Korotysh Maria A., neurologist, neuropsychologist¹. E-mail: korotysh.ma@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-6745-2445

Svetozarskiy Sergey N., PhD Med, ophthalmologist of Ophthalmological Dept².
ORCID: 0000-0002-7472-4883

Kopishinskaya Svetlana V., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology,
Neurosurgery and Neurorehabilitation³. ORCID: 0000-0003-0926-7724

¹Medical and Genetic Centre 'Genom', Nizhny Novgorod, Russia

²Volga District Medical Centre, Nizhny Novgorod, Russia

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Corresponding author: Korotysh Maria A. E-mail: korotysh.ma@gmail.com

Для цитирования: Коротыш М.А., Светозарский С.Н., Копишинская С.В. Саркопения при нейродегенеративных заболеваниях. *Медицинский алфавит*. 2021; (36): 52–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-52-57>

For citation: Korotysh M. A., Svetozarskiy S. N., Kopishinskaya S. V. Sarcopenia in neurodegenerative disorders. *Medical alphabet*. 2021; (36): 52–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-52-57>



Лобзин Сергей Владимирович
(09.07.1958 – 19.10.2021)



С глубоким прискорбием сообщаем о преждевременной кончине заведующего кафедрой неврологии имени академика С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И. И. Мечникова» Минздрава России, д.м.н., профессора, академика Петровской академии наук и искусств, члена редколлегии серии «Неврология и психиатрия» журнала «Медицинский алфавит» Лобзина Сергея Владимировича

Сергей Владимирович возглавлял кафедру неврологии имени академика С. Н. Давиденкова с момента образования университета и до настоящего времени.

Продолжительное время являлся заместителем декана терапевтического факультета СЗГМУ им. И. И. Мечникова, членом президиума правления Всероссийского научного общества неврологов, вице-президентом Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга, членом президиума Северо-Западного общества по изучению боли, членом Всемирной федерации неврологов и Европейской академии неврологии, действительным членом (академиком) Петровской академии наук и искусств, членом редколлегий целого ряда рецензируемых научных журналов.

Сергей Владимирович навсегда останется в наших сердцах как

высокопорядочный, светлый, доброжелательный, жизнелюбивый и оптимистичный человек, а также ученый с большим творческим потенциалом и огромными организаторскими способностями.

Им были заложены основы тесного научно-практического сотрудничества кафедрального коллектива с ведущими отечественными и мировыми учеными-неврологами, которое активно поддерживается.

Сергей Владимирович воспитал плеяду высококвалифицированных специалистов-неврологов. Он автор множества научных трудов, монографий, методических и учебных пособий, статей по клинической неврологии.

Скоропостижная и трагическая кончина Сергея Владимировича – это тяжелая утрата не только для его семьи, коллег, но и для всей российской науки и медицины.

Светлая память о Сергее Владимировиче – ученом, учителе, наставнике и друге навсегда сохранится в сердцах соратников, коллег и учеников.

Подписка на журнал 2022 год



«Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия»

Стоимость печатной версии журнала при подписке через редакцию составляет 500 руб. за номер, электронной версии – 350 руб. за номер.

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», МОСКВА

К/с 30101810400000000225

БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» – 4 выпуска в год.

Цена: 2000 руб. в год (печатная версия) или 1400 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/> / [podpiska-na-zhurnaly/](https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/) в разделе **Издательство медицинской литературы**.

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

10-12 Февраля
2022 года



Центр Международной Торговли: г. Москва, Краснопресненская наб., 12.
Трансляция научной программы Конференции будет вестись на портале www.interneuro.ru.

На Конференцию приглашаются неврологи, терапевты, ревматологи, ортопеды, психологи, психиатры, хирурги, нутрициологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи, урологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением неврологических расстройств.

Участие бесплатное. Регистрация на мероприятие обязательная

Подробнее о конференции – www.interneuro.ru



Ссылка на регистрацию:

<https://interneuro.ru/events/veynovskie-chteniya-2022/>

Основные темы и направления Конференции:

- Нервные болезни и окружающая среда. Новые подходы к профилактике и лечению болезней нервной системы.
- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Фармакогенетика
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста
- Нервные болезни и беременность
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз, когнитивные нарушения и деменция
- Эпилепсия
- Болезнь Паркинсона и расстройства движений
- Нервно-мышечные заболевания, черепно-мозговая травма
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общей врачебной практике
- Стресс и болезни нервной системы
- Нейронутрициология
- Вегетативные нарушения, тревога, депрессия, нарушения сна и бодрствования
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Фармакотерапия нервных болезней
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт терапия и болезни мозга



Аркоксия®

ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ БОЛИ^{*,4}

Эффективнее
других НПВП^{**1-3}

Начало действия
через 28 минут^{#,4}

Работает
24 часа^{&5}

*** для полного и частичного устранения боли**

ПРЕПАРАТ АРКОКСИЯ® ПОКАЗАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ, КРАТКОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ УМЕРЕННОЙ ОСТРОЙ БОЛИ ПОСЛЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ, СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА, РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА, БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫХ С ОСТРЫМ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

****** Эторикоксиб обладал наибольшей вероятностью уменьшения боли по шкале WOMAC по данным сетевого мета-анализа оценки эффективности терапии НПВП остеоартрита коленных суставов¹. Эторикоксиб обладал наибольшей вероятностью улучшения/достижения показателей PGA, BASFI и ASAS20 по данным сетевого мета-анализа оценки эффективности терапии НПВП анкилозирующего спондилита². После перевода на эторикоксиб 52% пациентов с остеоартритом колена или тазобедренного сустава, ранее принимавших другие НПВП, сообщили о клинически значимом уменьшении боли по шкале WOMAC³.

Медицина начала действия (визуальное уменьшение боли при применении эторикоксиба в дозе 90 мг после стоматологической операции).
& Общая оценка боли пациентами, принимавшими эторикоксиб 90мг после хирургической экстракции зубов, на протяжении 24 часов была ниже по сравнению с плацебо (p<0.001).

PGA – Physician Global Assessment – общая оценка заболевания врачом; **BASFI** – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Батский функциональный индекс анкилозирующего спондилита; **ASAS20** – уменьшение активности АС на 20% и более по критериям ASAS; **ASAS** – The Assessment of Ankylosing Spondylitis International Society – Международное общество изучения анкилозирующего спондилита; **НПВП** – нестероидные противовоспалительные препараты.

1. Jung SY, et al. *Med Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1021-1028. doi: 10.1093/rheumatology/kxy281. PMID: 30196994. 2. Fan M, et al. *Exp Ther Med*. 2020 Apr;19(4):3051-3041. doi: 10.3892/etm.2020.8564. 3. Lin HY, et al. *Int J Rheum Dis*. 2010 May;13(2):144-50. doi: 10.1111/j.1375-185X.2010.01468.x. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аркоксия®. 5. Daniels SE, et al. *Clin J Pain*. 2011 Jan;27(1):1-8. doi: 10.1097/ajp.0b013e3181ed0659.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Лечение хронической боли в нижней части спины, симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин <25 г/л или ≥10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительное заболевание кишечника. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стабильно превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Подтвержденная гиперкальциемия. Прогрессирующие заболевания почек. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм, головная боль, головокружение, слабость, сердцебиение, повышение АД, эсхимозы, отек, задержка жидкости, гриппоподобный синдром, повышение "печеночных" трансаминаз.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ MSD НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАНЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 119021 Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе д. 11 стр. 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msdr.ru. RU-CXB-00487; 2021-11. Реклама