

ISSN 2078-5631

Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 1 / 2022



Neurology
& Psychiatry

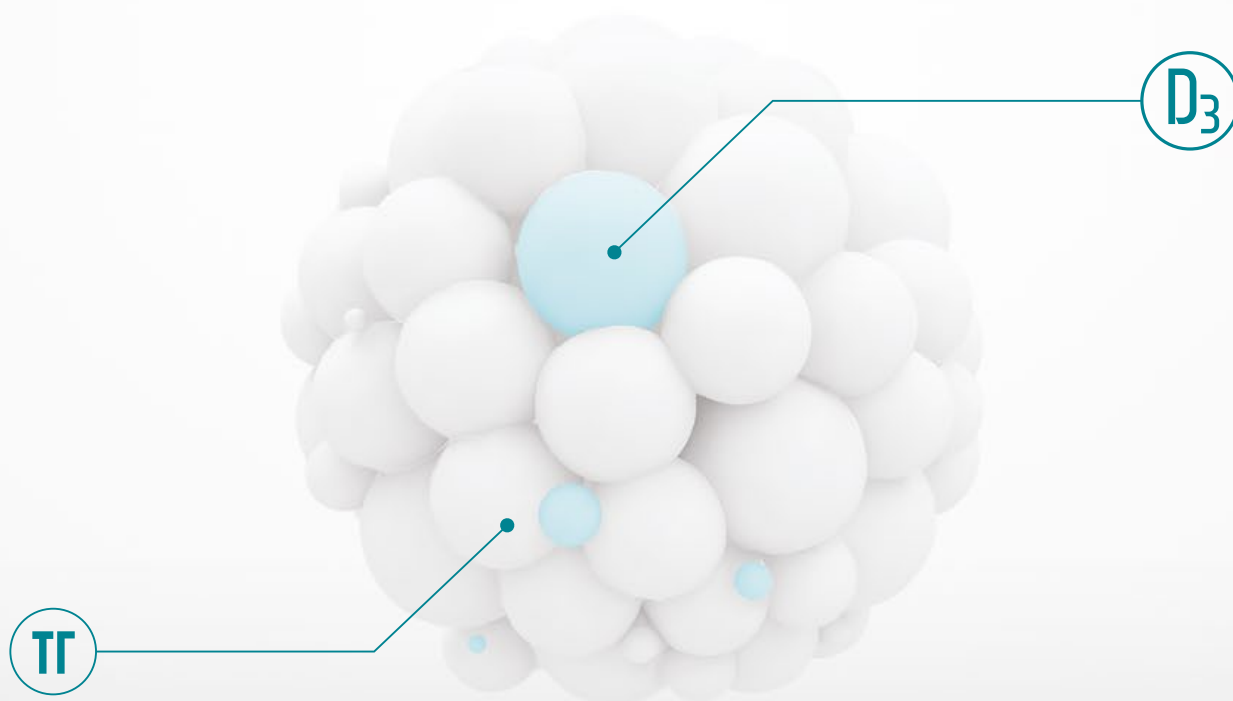
MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия (1)



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

ДЕТРИМАКС® АКТИВ



**ЧИСТЫЙ* масляный раствор
холекальциферола
во флаконе с удобным
дозатором!**



* не содержит бензиловый спирт, арахисовое масло, ароматизаторы, красители, подсластители.

D₃ - холекальциферол, ТГ - среднецепочечные триглицериды

РЕКЛАМА

ООО «Юнифарм», 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, Россия, тел.: +7 (495) 995-77-67

Свидетельство о государственной регистрации: № АМ.01.48.01.003.R.000013.02.21 от 19.02.2021 г.

 **UNIPHARM**

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфавит»
+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: на портале www.medalfavit.ru,
e-mail: podpiska.ma@mail.ru,
«Почта России», «Урал-Пресс»
(индекс 014517)

Периодичность: 40 выпусков в год.

Подписано в печать 07.02.2022.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

8 Клинические проявления, диагностика и лечение скелетно-мышечных болевых синдромов в грудной клетке

А. Н. Баринов, Е. В. Яковлева, Л. Т. Ахмеджанова

15 Антагонист рецепторов NMDA амантадин в терапии нейропатической орофациальной боли

Л. Р. Мингазова, О. Р. Орлова, М. И. Сойхер

22 Доплерографические особенности нарушений церебрального венозного кровотока в остром периоде ишемического инсульта

В. Ю. Лобзин, Л. Г. Никифорова

29 Сложности дифференциальной диагностики и современные подходы к терапии ревматической полимиалгии

Н. В. Теплова, М. В. Путилина, Г. А. Червякова, В. В. Апокина, А. В. Никифорова

35 Слюнотечение при болезни Паркинсона и подходы к его коррекции

Ф. А. Аббасов, М. М. Юсупова, Е. В. Бриль

42 Спорадическая гемиплегическая мигрень у детей (обзор литературы и клинические наблюдения)

Е. В. Левитина, О. А. Рахманина, И. А. Лебедев

47 Офтальмологические маркеры болезни Альцгеймера

В. Ю. Лобзин, Д. С. Мальцев, Е. С. Струментова, М. А. Бурнашева, С. С. Черемисин

54 Клинико-психологические и нейровизуализационные характеристики хронической головной боли напряжения у лиц пожилого возраста

Л. В. Чичановская, Т. А. Слюсарь, Т. М. Некрасова, И. Н. Слюсарь,

А. Р. Подборский, А. Г. Флак

60 Церебральный инсульт у больных со злокачественными новообразованиями (обзор литературы)

А. П. Борсуков, И. А. Лебедев, Д. А. Некрасов, Е. В. Захарчук,

Ю. В. Болдырева, З. Н. Таривердиева

64 Патологические позуальные позы при нейродегенеративных заболеваниях

С. В. Копишинская, И. А. Величко, М. А. Коротыш

71 Тезисы молодых ученых, представленные к XVIII Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» (10–12 февраля 2022 г., Москва)

78 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. Стоматология (медицинские науки);

14.01.17. Хирургия (медицинские науки);

14.01.22. Ревматология (медицинские науки);

14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);

14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);

14.02.01. Гигиена (медицинские науки);

14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);

14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);

14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных *Scopus*, *Research4Life*, *WorldCat*, *Crossref* и т.п., просим оформить ссылки для цитирования строго по образцу.

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

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

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: 40 issues per year.

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

Signed for press: 07 February 2022.
© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 8 Clinical manifestations, diagnosis and treatment of musculoskeletal pain syndromes in chest**
A. N. Barinov, E. V. Iakovleva, L. T. Akhmedzhanova
- 15 NMDA receptor antagonist amantadine in treatment of neuropathic orofacial pain**
L. R. Mingazova, O. R. Orlova, M. I. Soikher
- 22 Dopplerographic features of venous cerebral blood flow disorders in acute period of ischemic stroke**
V. Yu. Lobzin, L. G. Nikiforova
- 29 Difficulties in differential diagnosis and modern approaches to treatment of polymyalgia rheumatica**
N. V. Teplova, M. V. Putilina, G. A. Chervyakova, V. V. Apokina, A. V. Nikiforova
- 35 Drooling in Parkinson's disease and current treatment options**
F. A. Abbasov, M. M. Yusupova, E. V. Bril
- 42 Sporadic hemiplegic migraine (rare case in clinical practice)**
E. V. Levitina, O. A. Rakhmanina, I. A. Lebedev
- 47 Ophthalmological markers of Alzheimer's disease**
V. Yu. Lobzin, D. S. Maltsev, E. S. Strumentova, M. A. Burnasheva, S. S. Cheremisin
- 54 Clinical, psychological and neuroimaging characteristics of chronic tension headache in elderly persons**
L. V. Chichanovskaya, T. A. Slyusar, T. M. Nekrasova, I. N. Slyusar, A. R. Podborsky, A. G. Flax
- 60 Cerebral stroke in patients with malignant neoplasms (literature review)**
A. P. Borsukov, I. A. Lebedev, D. A. Nekrasov, E. V. Zakharchuk, Yu. V. Boldyreva, Z. N. Tariverdiyeva
- 64 Pathological postural postures in neurodegenerative diseases**
S. V. Kopishinskaya, I. A. Velichko, M. A. Korotysch
- 71 Abstracts of young scientists presented for XVIII Interdisciplinary Conference 'Wein Readings' (February 10–12, 2022, Moscow)**
- 78 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, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. 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., ФГБУ «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 ФГАОУ 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, 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 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. 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 ФГАОУ 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, акад. РАН, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

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

Редакционная коллегия серии «Неврология и психиатрия»

Научный редактор

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

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

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

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

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

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

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

Захаров Владимир Владимирович (Москва), д.м.н., проф. ФГАОУ 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. ФГАОУ ВО «РНИМУ 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. ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», г.н.с. ГАУЗ «МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗ Москвы»

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. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

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

Семенова Наталья 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., акад. РАН, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

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

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

Шавловская Ольга Александровна (Москва), д.м.н., в.н.с. НИО неврологии НПП биомедицины ФГАОУ 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, Infectious diseases, 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, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

Kruglova L. S. (Dermatology), DM Sci (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

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

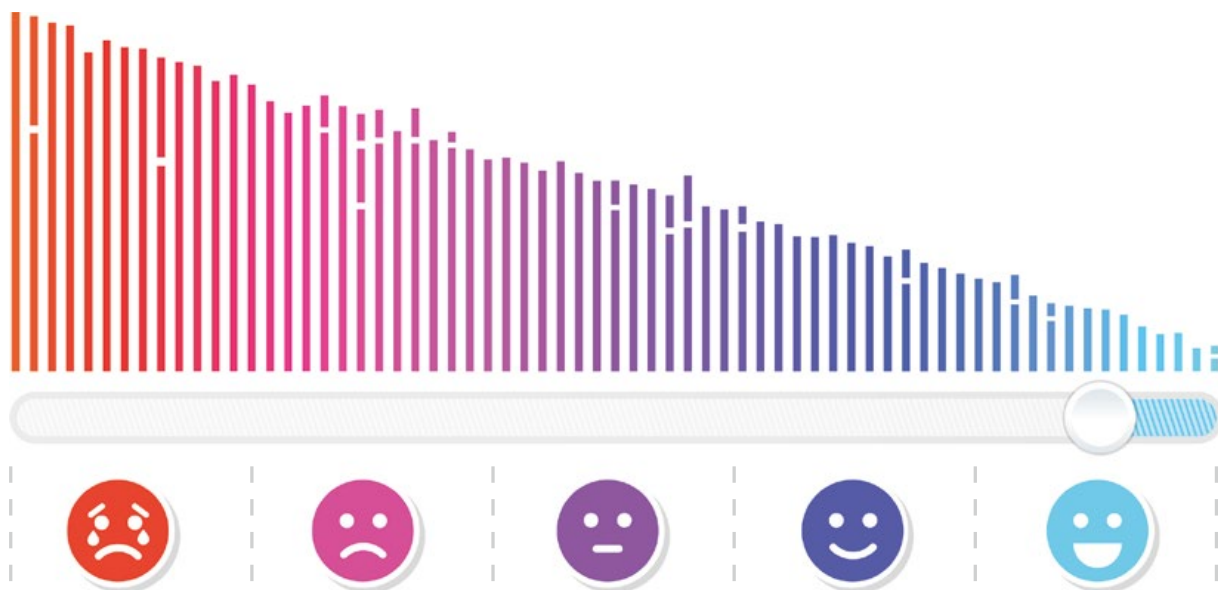
Toroptsova N. V., DMSci (habil.), head of Osteoporosis Laboratory of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

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

БОЛЬ – ПОД КОНТРОЛЬ!

КСЕФОКАМ® – ПРОТИВ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ



- Благоприятный профиль безопасности^{1,2}
- Действует на ключевые механизмы развития воспаления и боли³⁻⁵
- Удобство применения – перорально, в/м, в/в, а также таблетки с быстрым высвобождением Ксефокам Рапид³



* Лорноксикам для в/м введения и лорноксикам с быстрым высвобождением (рапид) характеризуется сравнимым временем достижения tmax. Медиана времени до начала обезболивающего действия при терапии лорноксикамом с быстрым высвобождением составляет 30 минут; 1. Сниженный риск развития нежелательных гастроинтестинальных реакций по данным метаанализа Parada L., et al. Pain Manag. 2016 Oct; 6 (5): 445–54; 2. Møller P. L. et al. Clin. Drug. Investig. 2008; 28: 757–66; 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксефокам таблетки, Ксефокам лиофилизат, Ксефокам Рапид; 4. Victor Gorsky, et al. Pancreas-Volume 44, Number 5, July 2015; 824–830; 5. Agalov. Manage pain. Март 2016. № 2. С. 18–22.

Сокращённая информация по применению. Торговое название препарата: Ксефокам/Ксефокам Рапид. МИН: Лорноксикам. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления р-ра для в/в и в/м введения; таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Показания к применению: Кратковременное лечение лёгкого или умеренного острого болевого синдрома (все формы выпуска). Симптоматическая терапия боли и воспаления на фоне остеоартрита и ревматоидного артрита (все формы выпуска, кроме таб. Ксефокам рапид). Противопоказания: гиперчувствительность к лорноксикаму или одному из компонентов препарата; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух, ринит, ангионевротический отёк, крапивница и непереносимость АСК и других НПВС; тромбоцитопения; желудочно-кишечные кровотечения или перфорация язвы в анамнезе, связанные с приёмом НПВП; активная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки или рецидивирующая язвенная болезнь в анамнезе; воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения, геморрагический диатез или нарушения свёртываемости крови, а также послеоперационный период, сопряжённый с риском кровотечения; период после проведения аортокоронарного шунтирования, эрозивно-язвенные и воспалительные изменения ЖКТ в стадии обострения, активное ЖКТ-кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение; декомпенсированная сердечная недостаточность; печёночная недостаточность или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек, подтверждённая гиперкалиемия; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: 8–16 мг/сут в 2–3 приёма. Длительность терапии определяет врач. Ксефокам рапид: в первый день лечения может быть назначено 16 мг в начальной дозе и 8 мг через 12 час. Побочное действие: Часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, расстройство пищеварения, диарея, рвота, кратковременные головные боли слабой интенсивности, головокружение; нечасто: запор, метеоризм, отрыжка, сухость во рту, гастрит, язва желудка, боли в эпигастриальной области, язва двенадцатиперстной кишки, изъязвление в полости рта; анорексия, изменения веса, нарушение сна, депрессия, конъюнктивит, головное головокружение, шум в ушах, сердцебиение, тахикардия, отёки, сердечная недостаточность, повышение показателей тестов функции печени, сыпь, зуд, потливость, артралгии, недомогание. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания: Пациентам с головокружением и/или сонливостью во время лечения лорноксикамом следует воздерживаться от вождения автомобиля и управления техникой. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. При появлении признаков поражения печени следует прекратить приём препарата и обратиться к врачу. Может изменять свойства тромбоцитов, но не заменяет ацетилсалициловую кислоту. Полная информация по применению содержится в инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Код материала: RU/ERP/0818/0031.

АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, 7. Тел.: +7 831 278 8088, 8 800 250 50 00. Факс: +7 831 430 7213, www.stada.ru. <https://stada.ru/landing/Xefocam>



Клинические проявления, диагностика и лечение скелетно-мышечных болевых синдромов в грудной клетке



А. Н. Баринов

А. Н. Баринов¹, Е. В. Яковлева², Л. Т. Ахмеджанова²¹Медицинская академия МЕДСИ, Москва²Кафедра 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

Е. В. Яковлева

РЕЗЮМЕ

Боль в грудном отделе позвоночника ассоциируется с юношеским и пожилым возрастом, женским полом, высоким ростом, сутулостью, избыточной массой тела, наличием скелетно-мышечной боли другой локализации, неадаптивным двигательным стереотипом работы и отдыха и сопутствующими психологическими проблемами. Анализ литературных данных, касающихся диагностики и лечения торакалгий, а также собственный клинический опыт показывают, что наибольшая эффективность в преодолении боли обладает работа мультидисциплинарной команды.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: невисцерогенная торакалгия, миофасциальный болевой синдром в грудной клетке, остеоартрит фасеточных суставов, гипервентиляционный синдром, лорноксикам, АРТРА.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Л. Т. Ахмеджанова

Clinical manifestations, diagnosis and treatment of musculoskeletal pain syndromes in chest

A. N. Barinov¹, E. V. Yakovleva², L. T. Akhmedzhanova²¹MEDSI Medical Academy, Moscow, Russia²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Chest pain is associated with adolescence and old age, female sex, tall stature, stoop, overweight, musculoskeletal pain of other localization, maladaptive movement patterns of work and rest, and accompanying psychological problems. Analysis of the literature data regarding the diagnosis and treatment of thoracalgias, as well as our own clinical experience, show that the work of a multidisciplinary team is most effective in overcoming pain.

KEY WORDS: musculoskeletal pain syndromes in the chest, hyperventilation syndrome, non-viscerogenic thoracalgia, facet joint syndrome, lornoxicam, ARTRA.

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

Актуальность

Число обращаемости с жалобами на боль в грудной клетке за первичной медицинской помощью составляет от 7 до 11 % пациентов [1], а распространенность хронической торакалгии, по данным разных авторов, — от 25,4 [2] до 55 % [3]. Основными причинами болей в грудной клетке являются заболевания сердца (31 %), желудочно-кишечного тракта (42 %), скелетно-мышечные нарушения (28 %), а также соматоформные болевые синдромы и панические атаки [4, 5].

При осмотре пациентов с синдромом торакалгии, преимущественно остро возникшим, надлежит обратить внимание на «красные флаги», в случае обнаружения которых требуется дообследование либо экстренная госпитализация. В число таких «флагов» входят: впервые возникший болевой синдром; кардиологическая, пульмонологическая и иная патология торакальной локализации в анамнезе;

признаки интоксикации; злокачественные заболевания; длительные или курсовые приемы кортикостероидов; ЛОР-заболевания; недавние травмы спины, шеи, грудной клетки или таза; наличие остеопороза; признаки поражения спинного мозга; прогрессирующий дефицит неврологической функции; резистентность к, предположительно, адекватной терапии. Принимая во внимание вышесказанное, алгоритм обследования пациентов с торакалгиями обязан содержать следующие этапы — в случае остро возникшей торакалгии после первичного осмотра необходимо исключить ургентную патологию: острый инфаркт миокарда; расслаивающую аневризму аорты и разрыв аневризмы аорты; тромбоэмболию легочной артерии; спонтанный или травматический пневмоторакс и эмфизему средостения, эмпиему плевры; перфорацию пищевода; перикардит и миокардит; травматическое, ме-

тастатическое, воспалительное, системное поражение позвоночника и грудной клетки, преимущественно у пациентов с системным остеопорозом.

Распространенность торакалгий: у взрослого населения некардиогенная боль присутствует у 6,7% [6], кардиогенная боль – у 11,0–34,0% [7], а у пациентов подросткового возраста частота соответствует 2,2% [8]. Торакалгии ассоциируются с антропометрическими показателями, избыточным весом, а также со скелетно-мышечной болью иной локализации и сопутствующими психологическими проблемами. Факторами риска являются пожилой возраст, когнитивные нарушения [9]. Стигматизация и психологический дистресс у лиц с болевым синдромом в грудной клетке выше, чем при других локализациях скелетно-мышечной боли в связи с тем, что «красных флагов» (сердечно-сосудистая патология, заболевания легких, желудочно-кишечного тракта и др.) при торакалгии намного выше, чем при люмбагии или цервикалгии, что связано с высокой частотой коморбидности у группы пациентов с гипервентиляционным синдромом, паническими атаками, синдромом раздраженного кишечника.

При хронической торакалгии и отсутствии данных за угрожающую патологию обязательны: первичный осмотр; клинический и биохимический анализы крови с целью исключения висцеральной патологии; нейроортопедический осмотр; МРТ позвоночника, учитывая найденные изменения; рентгенологическое обследование органов грудной клетки; обнаружение и мониторинг «красных флагов», при их наличии – комплекс обследований в соответствии с выявленным синдромом. При дифференциальной диагностике торакалгий невисцерального генеза следует принимать во внимание механизм их формирования. Для невисцерогенной торакалгии чаще всего характерен многофакторный генез и, несмотря на общераспространенные мнения, она не связана с дегенеративно-дистрофическими изменениями межпозвоночных дисков или диско-радикулярным конфликтом на грудном уровне, в основе ее, как правило, находятся миофасциальные изменения, в том числе дисфункции ребер [10, 11, 12, 13, 14] и грудины (включая связочный аппарат), в отличие от висцеральной, центральной причиной которой является патология органов грудной клетки. Стоит подчеркнуть при этом, что процессы в паренхиме легких не сопровождаются болевым синдромом.

Синдром Титце

В 1921 году немецким хирургом Alexander Tietze был описан реберно-хрящевой синдром (реберный хондрит, синдром Титце) – заболевание из группы хондропатий, сопровождающееся асептическим воспалением одного или нескольких верхних реберных хрящей в области их сочленения с грудиной. Морфологические изменения в 60% случаев локализуются в хряще II ребра, а в 30% – в III или IV ребрах, и наконец, всего 10% вероятности того, что синдром Титце затронет I, V или VI ребро. Гистохимических патологических изменений в дебюте заболевания не фиксируется, но в ряде случаев отмечается небольшой отек или неспецифическое хроническое воспаление в окружающих хрящ тканях. Болезнь чаще всего манифестирует в возрасте 20–40 лет, однако зарегистрированы случаи и более раннего начала – в 12–14 лет. Среди лиц мужского и женского пола

это заболевание встречается с одинаковой частотой. Характерно появление острой или постепенно нарастающей боли в верхней части грудной клетки, обычно с одной стороны. Порой в ряде случаев этому предшествует небольшая травма. Боль может быть весьма интенсивной, иррадиировать в плечо или руку, усиливаться при движении. При осмотре в области пораженного реберного хряща определяется выраженная болезненность и четкая плотная веретенообразная припухлость размером 3–4 см, что подтверждает диагноз. В настоящее время есть несколько теорий, объясняющих механизм развития этого заболевания. Синдром Титце часто возникает у спортсменов и лиц, занятых физическим трудом или имеющих травму ребер в анамнезе. В результате прямой травмы, постоянных микротравм или перегрузки плечевого пояса повреждаются хрящи, на границе костной и хрящевой части возникают микропереломы. Это является ведущей причиной образования «медленного» воспаления и пролиферации, в результате чего из малодифференцированных клеток появляется новая хрящевая ткань, отличающаяся от нормальной. Эта метаплазия хрящевой ткани приводит к изменению эластичности реберного хряща. Инфекционно-аллергическая теория находит связь между развитием синдрома Титце и перенесенными недавно до этого острыми респираторными заболеваниями, провоцирующими дизиммунное воспаление и метаплазию хрящевой ткани, ее кальцификацию и склерозирование.

В начале XX века предполагалось, что дегенеративные нарушения хряща возникают вследствие нарушения обмена кальция, фосфатов и витамина D. В пользу этой теории свидетельствовала связь развития синдрома Титце с рахитом.

Рентгенография при синдроме Титце не имеет самостоятельного значения в момент постановки диагноза, поскольку первые изменения на рентгенограммах становятся заметны лишь спустя 2–3 месяца с начала заболевания. Однако это исследование играет большую роль при исключении всевозможных злокачественных опухолей, как первичных, так и метастатических. Рентгенологическая картина неспецифична и при однократном исследовании может не отличаться от нормы, однако при динамическом наблюдении на протяжении нескольких недель удастся установить нарушение обызвествления пораженного хряща (преждевременное обызвествление), появление известковых и костных образований глубоко по краям хряща, утолщение его. На переднем конце костного ребра возникают незначительные периостальные наслоения, и ребро умеренно утолщается. Межреберное пространство в связи с этим суживается. В дальнейшем костные и хрящевые отрезки ребра сливаются воедино, развивается деформирующий остеоартрит в реберно-грудинном суставе, иногда со значительными костными разрастаниями.

В литературе имеются весьма ограниченные сведения о возможности верификации синдрома Титце с помощью СКТ и МРТ на ранней стадии заболевания. L. Volterani *et al.* впервые опубликованы результаты МРТ-диагностики синдрома Титце у 12 больных [15]. Нативной МРТ в режиме PD или T2 с жироподавлением (STIR/FAT SAT) вполне достаточно для выявления локального утолщения хряща, субхондрального отека кости, воспалительной инфильтрации

прилежащих мягких тканей (связок, мышц и др.). Помимо этого, использование современных методов визуализации позволяет значительно увереннее проводить дифференциальную диагностику синдрома Титце, особенно у пациентов старшей возрастной группы. I. H. Jeon *et al.* описаны два случая неходжкинской лимфомы, дебютировавшей с поражения медиальной головки ключицы [16]. В обоих случаях изначально был диагностирован синдром Титце на основании типичной картины, без проведения МРТ. Первичные опухоли передней грудной стенки также могут имитировать под синдром Титце. В одном из крупнейших исследований T. Kaplan *et al.* проведен анализ 10-летнего наблюдения 121 больного с синдромом Титце [17]. В 27 случаях в связи с отсутствием или медленной динамикой на фоне лечения пациентам повторно (через $8,5 \pm 2,1$ месяцев) проводились СКТ, сцинтиграфия костей, биопсия. У 13 из них были выявлены первичные опухоли передней грудной стенки, в пяти случаях – злокачественные.

При дифференциальной диагностике синдрома Титце необходимо исключать не только ревматические заболевания (фиброзит, спондилоартрит, ревматоидный артрит), но также остеоартрит реберно-грудинных сочленений (костохондрит). Спонтанное выздоровление при синдроме Титце наступает только у 3–5 % пациентов. Без соответствующего лечения заболевание принимает хроническое ремиттирующее течение. При надлежащем противовоспалительном лечении, устранении факторов воздействия процесс в ребрах прекращается, однако произошедшие реберные деформации уже необратимы [18]. Костохондрит – это распространенное заболевание, наблюдаемое у пациентов, обращающихся в кабинет врача и отделение неотложной помощи. Он также известен как костостернальный синдром, парастернальная хондродина или синдром передней грудной стенки. Поражение II–III ребер в сочетании с патологическим процессом в области IV–VI ребер не следует рассматривать как синдром Титце. В отличие от синдрома Титце, реберно-грудинный синдром характеризуется значительно большей распространенностью процесса, пальпация у 90 % пациентов выявляет множественные зоны болезненности в левой парастернальной области, ниже левой молочной железы, в проекции грудных мышц и грудины), локальный отек отсутствует. Наиболее часто поражаются хрящи II, IV и V ребер. При вовлечении верхних реберных хрящей боль нередко иррадирует в область сердца. Заболевание чаще встречается у женщин старше 40 лет. Обследование грудной стенки должно включать пальпацию грудины и ребер по передней, задней и боковой поверхности, отмечая участки болезненности. Дискретные участки болезненности могут быть лучше локализованы при пальпации с помощью одной цифры. Пальпация шейного отдела позвоночника, ключицы, плеч, а также грудного и поясничного отделов позвоночника должна быть включена в обследование, экскурсия грудной клетки оценивается при глубоком дыхании. Движение в плече и руке на стороне поражения может провоцировать характерный паттерн боли [19, 20]. Обследование должно также включать аускультацию сердца и легких. В случае наличия у пациента кардиоваскулярных рисков показаны консультация кардиолога и детальное кардиологическое обследование [21]. Пациентам с лихорадкой, кашлем или

другими респираторными признаками, отеком грудной стенки, выявляемыми при обследовании или анамнестически, следует провести рентгенографию грудной клетки. Компьютерная томография грудной клетки может визуализировать патологию в реберных хрящах и исключить инфекционные или опухолевые процессы. Сцинтиграфия с технецием-99 при костохондрите неспецифична [22]. Рутинное лабораторное исследование не требуется у пациентов с подозрением на костохондрит, если отсутствуют лихорадка или признаки системного воспаления (например, утренняя скованность, распространение боли на другие области или вовлечение других суставов). Лечение костохондрита принципиально не отличается от терапии синдрома Титце и направлено на облегчение боли и купирование воспалительного процесса с помощью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Лорноксикам (Ксефокам, «Штада») является не-селективным НПВП с выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием вследствие ингибирования изоферментов ЦОГ, а также ингибирования провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , снижения свободных радикалов из активированных лейкоцитов. Дополнительный обезболивающий эффект реализуется за счет стимулирования выработки эндорфина и динорфина [23].

Лорноксикам отличается от других оксикамов коротким периодом полувыведения (4 часа), в связи с чем между приемами препарата возможно восстановление физиологического уровня простагландинов для защиты слизистой желудка [24]. Также лорноксикам имеет двойной путь выведения (две трети выводятся через печень и кишечник, одна треть – через почки), за счет которого снижается нагрузка на внутренние органы. Коррекции дозы при назначении пожилым людям не требуется.

Ксефокам имеет три лекарственных формы: Ксефокам инъекции, Ксефокам таблетки и Ксефокам рапид. Ксефокам рапид представляет собой быстродействующую форму лорноксикама – обезболивающий эффект наступает уже через 10–15 минут после приема препарата. Такой быстрый эффект Ксефокама рапид связан с тем, что лорноксикам помещен в микрогранулы, покрытые буферным веществом. При попадании в желудок создается слабощелочная среда, которая способствует быстрому растворению и всасыванию в кровь препарата [23].

Образовательные программы для пациентов с костохондритом и синдромом Титце направлены на сведение к минимуму действий, которые провоцируют симптомы (например, снижение частоты или интенсивности физических упражнений), и оптимизацию двигательной активности на работе (эрготерапия). Применение средств для подавления кашля, дыхательная гимнастика устраняют провоцирующий фактор и также могут помочь облегчить симптомы. Физиотерапия, кинезиотерапия, в том числе кинезиотейпирование, применяются при мышечно-скелетных болях в грудной клетке [25]. При рефрактерных к неинвазивной терапии случаях костохондрита возможно применение локально местного анестетика и глюкокортикоида перихондрально в область отека. Течение болезни изменчиво, длится от недель до месяцев, и обычно без адекватной терапии боли регрессируют в течение года.

Синдром скользящего ребра (передний реберный синдром, синдром щелкающего ребра, синдром конца ребра, синдром Сайриакаса): вследствие патологической подвижности реберно-хрящевых суставов (чаще всего X ребра) возникает острая интенсивная боль в области реберной дуги, которая может провоцироваться переразгибанием грудной клетки, наклоном и вращением туловища, подъемом руки вверх и сопровождаться акустическим эффектом щелчка. Она может возникать даже у детей. Возможно также появление жжения, парестезии и стойкой тупой боли. Признаки сенсорного раздражения развиваются вследствие поражения близлежащих межреберных нервов. При клиническом осмотре боль провоцируется при смещении свободного края ребра. Введение местных анестетиков приносит, как правило, лишь временное облегчение. Показаны кинезиотерапия, эрготерапия, школа для пациента. При постоянно рецидивирующей интенсивной боли, рефрактерной к неинвазивной терапии, показана частичная резекция пораженного ребра.

Ксифоидит

Ксифоидит (ксифоидальгия) – асептический воспалительный процесс в области мечевидного отростка. Мечевидный отросток анатомически является нижней частью грудинной кости, он отличается высокой вариабельностью по форме и величине, углу прикрепления к груди, однако прямой корреляции анатомического строения мечевидного отростка с болевым синдромом не выявлено. У многих пациентов с диагнозом «ксифоидальгия» наблюдается нарушение осанки, способствующее нарушению биомеханики грудной клетки. У ряда пациентов ксифоидальгия развивается после респираторных заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем – часть мышечных волокон диафрагмы прикрепляются к мечевидному отростку. Для ксифоидальгии характерны долгая тупая или ноющая боль, которая чаще всего не иррадирует в другие области, а имеет четкую локализацию, проявляясь в месте прикрепления мечевидного отростка к груди, снижается после приема НПВП. Для диагностики *ex-juvantibus* и при рефрактерном течении ксифоидита применяется лечебно-диагностическое введение анестетика в область грудино-мечевидного сочленения. Боль при ксифоидальгии возникает или усиливается при кашле, икоте, наклоне вперед, поворотах туловища, после приема пищи. Рентгенография обычно не выявляет патологии, но ультразвуковое исследование грудино-мечевидного сочленения может выявить признаки воспаления. Продолжительность заболевания составляет от нескольких недель до месяцев и даже лет, хотя возможен спонтанный регресс. Лечение ксифоидита, аналогично терапии костохондрита и синдрома Титце, направлено на купирование воспаления НПВП и локальной инъекционной терапией, включает образовательные программы для пациента с кинезиотерапией и эрготерапией, кинезиотейпирование и физиолечение, а также подавление активности кашлевого центра (при наличии взаимосвязи с кашлем).

Болевой симптомокомплекс [26] в области грудины может сигнализировать о развитии серьезных заболеваний пищевода и других анатомических структур средостения. Развивается этот процесс последовательным образом: первоначально вовлекаются верхний отдел грудинной кости и ру-

коятка (манубрит), за ней воспаляется тело, и на последнем этапе – мечевидный отросток. Проведение КТ легких и органов средостения наиболее целесообразно в таких случаях.

Остеоартрит

Остеоартрит реберно-поперечных, реберно-позвоночных и фасеточных суставов – это ноцицептивный болевой синдром, характеризующийся поражением реберно-поперечных и реберно-позвоночных суставов (при деформирующем остеоартрите, нарушении осанки, остеопорозе, на фоне интенсивного кашля и др.), который сопровождается локализованной болезненностью по задней поверхности грудной клетки. Боль при этом тупая, мозжащая, иногда глубокая с ощущением жжения, усиливается при форсированном дыхании, кашле, экстензии грудного отдела позвоночника, при сдавлении грудной клетки, пальпации в проекции реберно-поперечных и реберно-позвоночных суставов, на 2–3 см кнаружи от остистых отростков [4, 27, 28]. В тех случаях, когда боль иррадирует по ходу межреберного промежутка и до передней поверхности грудной клетки, следует исключать возможные миофасциальные и миокомпрессионные синдромы, которые ранее ошибочно трактовались как межреберная невралгия. Лечение остеоартрита базируется на проведении обучающих программ – школ для пациентов со скелетно-мышечной болью, снижении веса при наличии ожирения, программах кинезиотерапии. Для снижения интенсивности болевого синдрома возможно назначение НПВП (Ксефокам), однако базисной терапией остеоартрита, исходя из патогенеза, является назначение симптомомодифицирующих препаратов медленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs for OA, SYSADOAs), таких как глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат. Представителями комбинированного препарата, содержащим оба компонента, являются АРТРА и АРТРА МСМ.

АРТРА МСМ содержит метилсульфонилметан (МСМ) – серосодержащее вещество с собственным противовоспалительным эффектом. Поэтому при интенсивности боли от 0 до 36 по визуальной ранговой шкале (ВРШ) у пациента с остеоартритом фасеточных или реберно-поперечных суставов наряду с нелекарственными методами лечения целесообразно назначение АРТРА МСМ по 2 таблетки в день на срок до месяца с последующим переходом на АРТРА, которую следует принимать 3–6 месяцев. При более интенсивном болевом синдроме (4–76 по ВРШ) следует назначить НПВП, например быстродействующие Ксефокам инъекции или Ксефокам рапид коротким курсом для купирования боли, а затем продолжить курс Ксефокам таблетки до 7–14 дней для обеспечения стойкого противовоспалительного эффекта. Все лекарственные формы Ксефокама назначаются в одинаковой дозировке – 8 мг два раза в день. На фоне приема Ксефокама для потенцирования терапевтического эффекта и хондропротективного действия рекомендуется назначение АРТРА по 1 таблетке два раза в день в течение 3 недель с последующим приемом 1 таблетки раз в день в течение 3–6 месяцев (см. рис.).

Пациентам с недостаточной эффективностью базисной терапии возможны околосуставное введение пролонгированных глюкокортикоидов и анестетиков, денервация реберно-поперечных и фасеточных суставов с последующей кинезиотерапией, направленной на восстановление биомеханики движений в позвоночнике и грудной клетке.

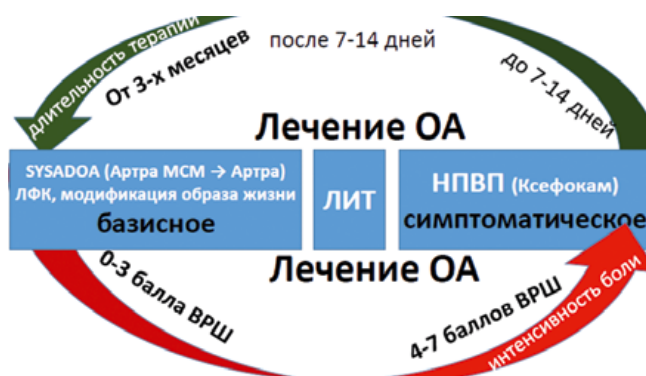


Рисунок. Алгоритм лечения остеоартрита фасеточных и реберно-поперечных суставов. Примечание: ОА – остеоартрит, ВРШ – визуальная ранговая шкала, ЛИТ – локальная интервенционная терапия

Ключевыми для биомеханики грудной клетки являются суставы плечевого пояса – грудино-ключичный и акромиально-ключичный [27]. Поражение этих суставов нередко затрагивает верхние реберно-грудинные сочленения (см. костохондрит). В настоящее время механизмы развития остеоартрита грудино-ключичного и акромиально-ключичного суставов не изучены до конца. Наблюдаются следующие патоморфологические изменения:

- уменьшение плотности костей, образующих сочленение;
- дегенеративно-дистрофические изменения внутрисуставного хряща;
- вялотекущий воспалительный процесс в синовиальной полости.

В ответ на подобные изменения в костной ткани включаются компенсаторные механизмы пролиферации, это приводит к возникновению костных выростов – остеофитов, нарушению конгруэнтности суставных поверхностей, что ухудшает течение болезни. Клинические проявления болезни в большей степени зависят от вовлечения того или иного сустава, однако имеется общая характеристика симптомов:

- боль возникает и усиливается при нагрузке и к концу дня;
- утренняя скованность нехарактерна и длится недолго;
- нередко боль беспокоит только в начале движения;
- имеется ограничение подвижности в том или ином суставе.

Дальнейшие особенности симптоматики следует разбирать отдельно по каждому из описываемых образований.

Акромиально-ключичный сустав соединяет лопатку и ключицу между собой. Он имеет небольшой объем движений и выполняет в основном опорную функцию. Акромиально-ключичный артроз преимущественно возникает после травмы верхнего плечевого пояса. Спустя продолжительное время после травмы реактивное воспаление приводит к дегенерации хряща и появлению деформаций. Артрит акромиально-ключичного сустава проявляется следующими симптомами:

- местная локальная болезненность у наружного края ключицы;
- боли при размашистых, больших движениях;
- болезненность при скреживании рук на груди;
- прострелы из грудины по ходу руки;
- изменение формы акромиально-ключичного сочленения.

Грудино-ключичный сустав, фиксирующий верхний плечевой пояс к грудной клетке, редко поражается изолированно от других структур. Чаще наблюдается сочетанная патология, связанная со спортивными или профессиональными перегрузками и травмами. Клинические особенности:

- боль в верхней части грудной клетки, усиливающаяся при подъеме тяжести, глубоком вдохе;
- боль при пальпации и крепитация при движении в проекции грудино-ключичного сочленения;
- проксимальный конец ключицы деформируется, что нередко обнаруживается при визуальном осмотре.

Верхние пары ребер прикрепляются к грудице посредством реберно-грудинных сочленений, которые также могут подвергаться дегенеративному процессу. Артрит реберно-грудинных сочленений имеет следующие проявления:

- боль в грудице при глубоком вдохе;
- локальная болезненность при пальпации реберно-грудинного сочленения;
- прострелы по ходу ребер, имитирующие межреберную невралгию;
- деформация грудицы и непосредственно реберно-грудинного сустава.

Лечение остеоартрита средних суставов базируется на тех же принципах, что были изложены выше. Пероральные НПВС (Ксефокам, Ксефокам рапид) традиционно занимают лидирующие позиции в фармакологическом лечении остеоартрита.

В настоящее время недостаточно разработаны методы дифференциальной диагностики невропатической и скелетно-мышечной боли в грудной клетке, а также их лечения, что обуславливает актуальность данной темы.

Цель работы

Нами было проведено исследование, целью которого являлось установление отличительных клинических и психофизиологических особенностей различных фенотипов скелетно-мышечных торакалгий, влияющих на эффективность лечения. Ввиду широкой вариативности хронических торакалгий имеются сложности интерпретации боли в грудной клетке, в связи с чем нами осуществляется валидизация и модификация существующих критериев торакалгий с целью дальнейшего создания алгоритмов диагностики болевого синдрома в грудной клетке.

Материал и методы

С первоначально поставленным диагнозом «скелетно-мышечные боли в ГК (торакалгия)» было осмотрено 48 человек в возрасте от 30 до 68 лет, 19 (39,5%) мужчин и 29 (60,4%) женщин, из которых у 4 (8%) пациентов окончательным диагнозом установлен синдром Титце, у 26 пациентов (54%) – миофасциальный болевой синдром (МФБС) мышц грудной клетки (ГК), у 5 пациентов – синдром малой грудной мышцы, у 7 пациентов – синдром лестничной мышцы, у 2 пациентов – МФБС ромбовидных мышц, у 3 пациентов – синдром зубчатых мышц. Моносиндром лестничной мышцы – у 15% пациентов, и у 19% пациентов наблюдались множественные МФБС.

У 12 (27 %) пациентов из 48 выявлено сочетание торакалгии и гипервентиляционного синдрома (ГВС), у 3 (6 %) пациентов – сочетание торакалгии и ГВС и синдрома раздраженного кишечника (СРК), 6 (13 %) пациентов – с фасеточным синдромом, с чем еще 14 пациентов, 4 (8 %) пациента – с ксефоидитом, 4 (8 %) пациента – с остеоартритом реберно-поперечного сочленения.

Гипервентиляционный синдром был выявлен у 12 пациентов, из них у 8 пациентов – с множественными МФБС ГК, 2 пациента – с синдромом Титце, 2 пациента – с остеоартритом реберно-поперечного сочленения.

СРК был выявлен у 3 пациентов, из них у 2 пациентов – с множественной МФБС грудной клетки мышц, 1 пациент – с остеоартритом, помимо МФБС ГК и остеоартритом у пациентов с СРК, было вовлечение мышц передней брюшной стенки.

В работе сопоставлялись данные клинического осмотра, шкал и опросников (опросник Освестри, DN4, цифровая рейтинговая шкала боли, анкета оценки качества жизни SF-12), сопоставляемые с данными инструментального исследования, включающими рентгенографию, КТ, МРТ, сцинтиграфию, денситометрию, термографию и другие параклинические методы, необходимые для уточнения диагноза. Также изучена эффективность лекарственной и нелекарственной терапии, произведена оценка качества жизни и частоты психоэмоциональных расстройств и коморбидных заболеваний (гипервентиляционный синдром, панические атаки, СРК) в группе пациентов с торакалгией.

Результаты и обсуждение

Пациенты с предположительным диагнозом «торакалгия» прошли клинический осмотр, нейровизуализацию, консультации смежных специалистов, шкалы и опросники по результатам которых произошло разделение на три группы. Было выявлено 4 пациента с синдромом Титце, у которых наблюдались следующие результаты согласно шкалам и опросникам: вопросник Освестри – $\mu = 26\%$; DN4 – $\mu = 1$ балл; цифровая рейтинговая шкала боли – $\mu = 5$ баллов; опросник SF-12 – $\mu = 24$ балла. У 12 (27 %) пациентов из 48 выявлено сочетание торакалгии и ГВС, в результате исследования были получены следующие данные: опросник Освестри – $\mu = 30\%$; DN4 – $\mu = 6$ баллов; цифровая рейтинговая шкала боли – $\mu = 6$ баллов; опросник SF-12 – $\mu = 30$ баллов. У 26 пациентов был поставлен диагноз «МФБС грудной клетки», результаты: опросник Освестри – $\mu = 12\%$; DN4 – $\mu = 0$ баллов; цифровая рейтинговая шкала боли – $\mu = 5$ баллов; опросник SF-12 – $\mu = 27$ баллов. У 3 пациентов имелось сочетание торакалгии и ГВС и синдрома раздраженного кишечника (СРК), получены результаты: опросник Освестри – $\mu = 9\%$; DN4 – $\mu = 0$ баллов; цифровая рейтинговая шкала боли – $\mu = 7$ баллов; опросник SF-12 – $\mu = 36$ баллов.

Оценка DN4 была значительно ниже в группах с сочетанием торакалгии и гипервентиляционного синдрома, чем с синдромом Титце и МФБС грудной клетки, после сопоставления. Не было выявлено существенной разницы, по данным опросника Освестри и опросника SF-12, между пациентами с синдромом Титце и МФБС грудной клетки. В дополнение следует отметить, что, согласно данным опросника SF-12, индекс ответов был выше в среднем на 14 %

у группы пациентов с синдромом Титце, остеоартритом, чем у группы с МФБС грудной клетки. При сопоставлении опросников Освестри и SF-12 между пациентами с ГВС и торакалгией и пациентами с СРК, ГВС и торакалгией индекс ответов выше на 20 % у группы пациентов с СРК и ГВС и торакалгией, чем у группы пациентов с ГВС и торакалгией. Оценка цифровой рейтинговой шкалы боли меньше 40 % у группы пациентов с МФБС ГК и синдромом Титце, чем у группы пациентов с сочетанием ГВС, СРК и торакалгией.

Сопоставлены клинические и психофизиологические особенности пациентов с различными фенотипами торакалгий: выявлено повышение уровня тревоги и низкого уровня качества жизни при сочетании ГВС и множественного МФБС ГК по сравнению с нормальным уровнем тревоги и средним уровнем качества жизни с МФБС ГК, синдромом Титце и остеоартритом. Также необходимо отметить более высокий уровень тревожности и более низкий уровень качества жизни при сопоставлении группы пациентов с СРК и ГВС и торакалгией, чем у группы пациентов с ГВС и торакалгией.

Нами получены данные о большей распространенности частоты тревожных, депрессивных расстройств, среднего и низкого уровня качества жизни с торакалгией при наличии у них ГВС, СРК, что обосновывает необходимость применения методов психотерапии и психофармакотерапии у этих групп пациентов.

В группе изолированных скелетно-мышечных болевых синдромов (синдром Титце, остеоартроз поперечно-реберных сочленений) наиболее эффективно применение НПВС, кинезиотерапии, школы для пациентов.

Целесообразно уточнить распространенность сочетанного МФБС, реализующегося посредством висцеромоторного рефлекса при висцеральной патологии, а также коморбидность неврогенной и скелетно-мышечной торакалгии с гипервентиляционным синдромом и СРК.

Выводы

Таким образом, точный диагноз поможет подобрать адекватную терапию и предотвратить потенциально серьезные последствия. Необходим мультидисциплинарный диагностический подход для исключения соответствующих дифференциальных диагнозов. Для постановки диагноза требуется исключение вторичной боли в грудном отделе позвоночника, подтвержденное инструментально и параклинически. Тщательное клиническое обследование следует дополнять рентгенографическим исследованием, например компьютерной или магнитно-резонансной томографией [28].

Список литературы / References

1. Болезни органов дыхания. Под ред. Н. Р. Палева. М.: Медицина, 2000. 728 с. Respiratory diseases. Ed. N. R. Paleev. Moscow: Medicine, 2000. 728 p.
2. Bonomo L., Fabio F., Larici A. R. Non-traumatic thoracic emergencies: acute chest pain: diagnostic strategies. Eur Radiol 2002; 12 P. 1872–1875.
3. Briggs A. M., Smith A. J., Straker L. M. Thoracic spine pain in the general population: Prevalence, incidence and associated factors in children, adolescents and adults. A systematic review. BMC Musculoskel Dis 2009; 10 P. 77–89.
4. Дорофеев В. И., Монашенко Д. Н., Свиридо Д. А., Савельев А. А. Оценка некардиогенной боли в груди. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2017. Т. 9. № 3. С. 12–23. Dorofeev V. I., Monashenko D. N., Svirido D. A., Savelyev A. A. Assessment of non-cardiogenic chest pain. Bulletin of the North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov. 2017. V. 9. No. 3. P. 12–23.
5. Подчуфарова Е. В. Боль в грудной клетке. Трудный пациент 2003; 1 (1) С. 4–9. Podchufarova E. V. Pain in the chest. Difficult patient 2003; 1 (1) pp. 4–9.
6. Richter J. E., O'Conner D. L. Chestpain: it's not cardiac-what's next. Patient Care 1998; 32 P. 42–51.
7. Coleman W. L. Recurrent chest pain in children. Pediatr Clin North Am 1984; 31 P. 1007–1026.

8. Moore M.J., White G.L., Moore D.L. Association of relative backpack weight with reported pain, pain sites, medical utilization, and lost school time in children and adolescents. *J School Health* 2007; 77(5) P. 232–239.
9. El-Metwally A., Salminen J.J., Auvinen A. et al. Risk factors for development of non-specific musculoskeletal pain in preteens and early adolescents: a prospective 1-year follow-up study. *BMC Musculoskel Dis* 2007; 8 P. 46–54.
10. Подчуфарова Е.В. Скелетно-мышечные боли в грудной клетке. *Consilium Medicum*. 2006. Т. 8, № 8. С. 17–21.
Podchufarova E.V. Musculoskeletal pain in the chest. *Consilium Medicum*. 2006. V. 8, No. 8. S. 17–21.
11. Kroenke K. Symptoms in medical patients: an untended field. *Am J Med* 1992; 92 (suppl 1A) P. 3S–6S.
12. Kroenke K., Mangelsdorff A.D. Common symptoms in ambulatory care: incidence, therapy, and outcome. *Am J Med* 1989; 86 P. 262–266.
13. Katerndahl D.A., Trammell C. Prevalence and recognition of panic states in STARNET patients presenting with chest pain. *J Fam Pract* 1997; 45 P. 54–63.
14. Lavey E.B., Winkel R.A. Continuing disability of patients with chestpain and normal coronary arteriograms. *J Chronic Dis* 1979; 32 P. 191–196.
15. Stochkendahl M.J., Christensen H.W. et al. Diagnosis and treatment of musculoskeletal chest pain: design of a multi-purpose trial. *BMC Musculoskeleton Disease* 2008; 9 P. 40–50.
16. Jeon I.H., Jeong W.J., Yi J.H., Kim H.J., Park I.H. Non-Hodgkin's lymphoma at the medial clavicular head mimicking Tietze Syndrome. *Rheumatology international*. 2012; 32 (8) P. 2531–4.
17. Kaplan T., Gunal N., Gulbahar G., Kocer B., Han S., Eryazgan M.A., Ozsoy A., Naldoken S., Alhan A., Sakinci U. Painful Chest Wall Swellings: Tietze Syndrome or Chest Wall Tumor. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2016; 64 (3) P. 239–244.
18. Кургузов О.П., Соломка Я.А., Кузнецов Н.А. Синдром Титце. *Хирургия* 1991; 9. С. 161–169.
Kurguzov O.P., Solomka Ya.A., Kuznetsov N.A. Tietze syndrome. *Surgery* 1991; 9, pp. 161–169.
19. Fam A.G. Approach to musculoskeletal chest wall pain. *Prim Care*. 1988; 15 (4). P. 767–782.
20. Bickley L.S., Szilagyi P.G. Bates' Guide to Physical Examination and History Taking. 8th ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
21. Cayley W.E. Jr. Diagnosing the cause of chest pain. *Am Fam Physician*. 2005; 72 (10). P. 2012–2021.
22. How J., Volz G., Doe S., Heycock C., Hamilton J., Kelly C. The causes of musculoskeletal chest pain in patients admitted to hospital with suspected myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 2005; 16 (6) P. 432–436.
23. Данилов А.Н., Гак С.Е. Ксефокам (лорноксикам): возможности применения для лечения болевых синдромов. *РМЖ*. 2014 (спец. выпуск). С. 37–40.
Danilov A.N., Gak S.E. Xefocam (lornoxicam): possibilities of application for the treatment of pain syndromes. *RMJ*, 2014 (special issue), pp. 37–40.
24. Pruss T.B., Stroissing H. et al. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam. *Posgrad Med L*. 1990. 66 Suppl. 4. 18–21.
25. Spalding L., Reay E., Kelly C. Cause and outcome of atypical chest pain in patients admitted to hospital. *J R Soc Med*. 2003; 96 (3) P. 122–125.
26. Blacklock S.M. The symptom of chest pain in family practice. *J Fam Pract* 1977; 4 P. 429–433.
27. Saltzman D.A., Schmitz M.L., Smith S.D., Wagner C.W., Jackson R.J., Harp S. The slipping rib syndrome in children. *Paediatr Anaesth*. 2001; 11 (6). P. 740–743.
28. Stochkendahl M.J., Christensen H.W. et al. Diagnosis and treatment of musculoskeletal chest pain: design of a multi-purpose trial. *BMC Musculoskel Dis* 2008; 9 P. 40.

Статья поступила / Received 10.12.21
Получена после рецензирования / Revised 17.12.21
Принята к публикации / Accepted 10.01.22

Сведения об авторах

Баринов Алексей Николаевич, к.м.н., зав. кафедрой неврологии и психотерапии¹. E-mail: rusiaspim@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7146-2024
Яковлева Евгения Вячеславовна, аспирант кафедры². E-mail: iakovleva@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5043-1517

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, к.м.н., доцент кафедры². E-mail: luiziana78@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7384-6715

¹Медицинская академия МЕДСИ, Москва

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

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

Для цитирования: Баринов А.Н., Яковлева Е.В., Ахмеджанова Л.Т. Клинические проявления, диагностика и лечение скелетно-мышечных болевых синдромов в грудной клетке. *Медицинский алфавит*. 2022; (1): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-8-14>

About authors

Barinov Aleksey N., PhD Med, head of Dept of Neurology and Psychotherapy¹. E-mail: rusiaspim@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7146-2024

Yakovleva Evgenia V., post-graduate student of Dept of Neurology and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky². E-mail: iakovleva@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5043-1517

Akhmedzhanova Luiza T., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky². E-mail: luiziana78@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7384-6715

¹MEDSI Medical Academy, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

For citation: Barinov A.N., Iakovleva E.V., Akhmedzhanova L.T. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of musculoskeletal pain syndromes in chest. *Medical alphabet*. 2021; (16): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-8-14>



XXVIII Российская
научно-практическая конференция
с международным участием



**МЕДИЦИНА БОЛИ -
ОТ ПОНИМАНИЯ
К ДЕЙСТВИЮ**



26-28 МАЯ 2022 САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

painrussia.confreg.org

Антагонист рецепторов NMDA амантадин в терапии нейропатической орофациальной боли



А. Р. Мингазова



О. Р. Орлова



М. И. Сойхер

А. Р. Мингазова, О. Р. Орлова, М. И. Сойхер

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

РЕЗЮМЕ

Нейропатическая орофациальная боль, вызванная травмой дистальных ветвей тройничного нерва, чаще всего является иатрогенным осложнением в практике стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, ЛОР-хирургов, косметологов и пластических хирургов. Боль при этом часто бывает высокоинтенсивной, стойкой и плохо поддается лечению обезболивающими препаратами. Рано появляющиеся признаки спонтанной боли усугубляют течение заболевания. Имеются данные об использовании антагонистов рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) в терапии нейропатической боли в практике онкологов и диабетологов. Настоящее исследование было разработано для проверки эффективности введения антагониста рецепторов NMDA амантадина (ПК-Мерц) в терапии нейропатической орофациальной боли у пациентов с посттравматической тригеминальной нейропатией (ПТН). Нашей задачей было исследование влияния амантадина (ПК-Мерц) на спонтанную жгучую и вызванную виды боли.

Цель. Представить протокол лечения с применением амантадина (ПК-Мерц) и оценить влияние трехкратной инфузии препарата на клинические проявления болевого синдрома у пациентов с посттравматической тригеминальной нейропатией. **Материалы и методы.** Обследовали 30 пациентов (22 женщины, 8 мужчин). Средний возраст – 42,6 года. Пациенты получали амантадин (ПК-Мерц) 200 мг (500 мл) внутривенно капельно в течение 2 часов с частотой раз в неделю. Всего проводилось три инфузии. Спонтанная и вызванная боль измерялась за 48 часов до лечения, во время лечения (через час), сразу после инфузии (через 2 часа), а также через 7, 14 и 21 день от начала терапии. Эффективность терапии исследовалась по следующим критериям: ВАШ, опросники нейропатической боли DN4 и Pain DETECT. Спонтанную и вызванную боль рассматривали отдельно. Чтобы оценить немедленные эффекты лечения, спонтанную боль измеряли с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до, через час и в конце каждого лечения (через 2 часа), а также во время визитов на 7-й, 14-й и 21-й день. Для исследования вызванной боли каждому пациенту до, через час и в конце каждого сеанса лечения применялась серия механических и тепловых раздражителей. Боль, вызванная этими стимулами, также измерялась с помощью ВАШ.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы, которые были сформированы по принципу длительности заболевания. В первой группе (n = 12) оказались пациенты, находящиеся в остром периоде – время после травмы нерва составило от 5 до 30 дней. Во второй группе пациенты находились в подостром и хроническом периодах (время после травмы составило от 30 дней до 1,5 года). Средний балл спонтанной боли по ВАШ у пациентов второй группы был достоверно выше, чем у пациентов первой группы (6,1 ± 2,1 против 4,2 ± 1,6; p = 0,0001). Среднее уменьшение боли на 71 % было зарегистрировано в конце инфузии амантадина (через 2 часа) у пациентов, находящихся в остром периоде (первая группа) по сравнению с 29 % у пациентов второй группы. Разница в уменьшении боли между двумя группами пациентов была статистически значимой (p = 0,009). Дальнейшая динамика боли также показала наилучший обезболивающий результат у пациентов первой группы – после завершения лечения амантадином (ПК-Мерц) у пациентов первой группы было продемонстрировано достоверное снижение среднего показателя спонтанной жгучей боли по ВАШ с 4,2 ± 1,6 до 1,2 ± 1,1 балла (p = 0,006; снижение на 71,0 ± 10,0%). После лечения пациентов второй группы было обнаружено лишь небольшое и незначительное снижение ВАШ с 6,1 ± 2,1 до 5,0 ± 1,7 (p = 0,400; 18,0 ± 8,5%). Симптомы вызванной боли определялись в основном среди пациентов второй группы – аллодиния (n = 12), гипералгезия на укол иглой (n = 10), термальная (холодовая) гипералгезия (n = 10), «взвинченная» боль в ответ на повторные уколы (n = 10). Выявили среднее уменьшение аллодинии на 52 ± 8% в конце курса лечения (3,8 ± 1,1 балла в начале и 1,9 ± 1,1 балла по завершении; p = 0,006). Показатели холодовой гипералгезии (4,4 ± 1,4 балла в начале, в конце – 2,7 ± 1,4 балла; p = 0,004) и «взвинченной» боли (2,9 ± 1,1 балла в начале, 1,5 ± 1,2 – в конце; p = 0,004) до лечения и по завершении терапии (через 21 день) также достоверно различались.

Вывод. Мы пришли к выводу, что инфузия амантадина (ПК-Мерц) является безопасным и эффективным средством лечения нейропатической боли в остром периоде ПТН, а также оказывает положительное влияние на проявления вызванной боли у пациентов с хронической орофациальной болью. Следует провести дальнейшие испытания длительного перорального или парентерального лечения амантадином.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амантадин, орофациальная боль, тригеминальная нейропатия, спонтанная боль, вызванная боль.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

NMDA receptor antagonist amantadine in treatment of neuropathic orofacial pain

L. R. Mingazova, O. R. Orlova, M. I. Soyker

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

SUMMARY

Neuropathic orofacial pain caused by trauma to the distal branches of the trigeminal nerve is most often an iatrogenic complication in the practice of dentists, maxillofacial surgeons, ENT surgeons, cosmetologists and plastic surgeons. The pain is often high-intensity, persistent, and difficult to treat with pain medications. Early signs of spontaneous pain aggravate the course of the disease. There is evidence of the use of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists in the treatment of neuropathic pain in the practice of oncologists and diabetologists. The present study was designed to test the efficacy of administration of the NMDA receptor antagonist amantadine (PK-Merz) in the treatment of neuropathic orofacial pain in patients with post-traumatic trigeminal neuropathy (PTN). Our task was to study the effect of amantadine (PK-Merz) on spontaneous burning and evoked types of pain. **Objective.** To present a treatment protocol using amantadine (PK-Merz) and evaluate the effect of a three-time infusion of the drug on the clinical manifestations of pain in patients with post-traumatic trigeminal neuropathy.

Materials and methods. 30 patients were examined (22 women, 8 men). The average age is 42.6 years. Patients are experiencing amantadine (PK-Merz, Merz + Co., Germany) – 200 mg (500 ml) intravenously, drip, for 2 hours with a frequency of 1 time per week. A total of three infusions

were performed. Spontaneous and evoked pain was measured within 48 hours before treatment, during treatment (after 1 hour), immediately after infusion (after 2 hours), as well as after 7, 14 and 21 days from the start of therapy. The effectiveness of therapy was studied according to the highest criteria: VAS, questionnaires for neuropathic pain DN4 and Pain DETECT. Spontaneous and induced pain were considered separately. To assess the immediate effects of treatment, spontaneous pain was measured using a visual analog scale (VAS) before, after 1 hour, and at the end of each treatment (after 2 hours), as well as at visits on days 7th, 14th, and 21st. A series of mechanical and thermal stimuli was applied to each patient before, after 1 hour, and at the end of each treatment session to study the pain evoked. Pain caused by these stimuli was also measured using VAS.

Results. The patients were divided into two groups, which were formed according to the duration of the disease. Group 1 ($n = 12$) included patients in the acute period – the time after nerve injury ranged from 5 to 30 days. In group 2, patients were in subacute and chronic periods (time after injury ranged from 30 days to 1.5 years). The mean score of spontaneous pain according to VAS in patients of group 2 was significantly higher than in patients of group 1 (6.1 ± 2.1 vs 4.2 ± 1.6 ; $p = 0.0001$). A mean pain reduction of 71% was reported at the end of amantadine infusion (after 2 hours) in patients in the acute period (Group 1) compared with 29% in patients in Group 2. The difference in pain reduction between the two patient groups was statistically significant ($p = 0.009$). Further dynamics of pain also showed the best analgesic result in patients of group 1 – after the completion of treatment with amantadine (PK-Merz), in patients of group 1, a significant decrease in the average score of spontaneous burning pain according to VAS was demonstrated from 4.2 ± 1.6 points to 1.2 ± 1.1 points ($p = 0.006$; 71 $\pm$ 10% reduction). After treatment of patients in group 2, only a slight and insignificant decrease in VAS was found from 6.1 ± 2.1 to 5.0 ± 1.7 ($p = 0.400$; 18.0 $\pm$ 8.5%). Symptoms of induced pain were determined mainly among patients of the 2nd group – allodynia ($n = 12$), hyperalgesia to a needle prick ($n = 10$), thermal (cold) hyperalgesia ($n = 10$). "inflated" pain in response to repeated injections ($n = 10$). A mean decrease in allodynia of 52% $\pm$ 8% was found at the end of the course of treatment (3.8 ± 1.1 points at the beginning and 1.9 ± 1.1 points at the end; $p = 0.006$). Indicators of cold hyperalgesia (4.4 ± 1.4 points at the beginning, 2.7 ± 1.4 points at the end; $p = 0.004$) and "inflated" pain (2.9 ± 1.1 points at the beginning, 1.5 ± 1.2 at the end; $p = 0.004$) before treatment and at the end of therapy (after 21 days) also differed significantly.

Conclusions. We concluded that amantadine (PK-Merz) infusion is a safe and effective treatment for neuropathic pain in the acute period of KTN, and also has a positive effect on the manifestations of induced pain in patients with chronic orofacial pain. Further trials of long-term oral or parenteral treatment with amantadine should be conducted.

KEY WORDS: amantadine, orofacial pain, trigeminal neuropathy, spontaneous pain, induced pain.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Ятрогенное повреждение дистальных ветвей тройничного нерва может привести к нейрогенным расстройствам в орофациальной области [1, 2, 3]. Такие травмы являются непреднамеренными и в большинстве случаев непредвиденными. Они быстро приобретают особую значимость, значительно дезадаптируют пациента, становятся эмоциональной травмой для врача. Согласно Международной классификации орофациальной боли (ICOP, версия 1, 2020), ятрогенные повреждения дистальных ветвей тройничного нерва трактуются как посттравматическая тригеминальная невропатическая боль [4]. Они развиваются, как правило, во время манипуляций в области лица и полости рта после механической, компрессионно-ишемической, химической, термической травмы, облучения. Согласно полученным нами данным, ятрогенной травме подвержены семь нервов из тригеминальной системы: надблоковый и надглазничный (V1), подглазничный, верхний альвеолярный (V2), язычный, ушно-височный, нижний альвеолярный, подбородочный (V3). В клинической картине характерны спонтанная жгучая боль, которая обычно возникает сразу во время манипуляции, в момент травмы нерва, вызванная боль (аллодиния), которая присоединяется в среднем через 30 дней после травмы и явления нейросенсорного дефицита в зоне иннервации пораженного нерва. Спонтанная жгучая боль сразу переходит в разряд хронической, ежедневной. Лечение невропатической орофациальной боли является сложной задачей. Некоторая эффективность антидепрессантов и антиконвульсантов не решает в полной мере вопрос обезболивания при ПТН. Нас заинтересовали данные о том, что антагонисты рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) могут быть эффективными при лечении невропатической боли [5, 6, 7]. Существуют данные о том, что подтип NMDA рецепторов возбуждающих аминокислот (excitatory amino acid receptors, EAA) участвует в ноцицепции. Было показано, что антагонисты рецептора NMDA обладают анальгетическими свойствами на животных моделях гипералгезии и «ноцицептивного поведения» [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Имеются данные об эффективности антагониста рецептора NMDA кетамина при

постгерпетической невралгии [14], боли после травматического повреждения спинного мозга, периферических невропатиях [15, 16, 17], орофациальной боли [18] и экспериментальной боли у людей [19, 20]. Как видим, все исследования проводились в 90-х годах прошлого века. Впоследствии использование антагонистов рецептора NMDA было ограничено из-за их высокого уровня токсичности. С тех пор предпринимались попытки найти безопасный и эффективный антагонист рецепторов NMDA для лечения невропатической боли [21]. Тогда же впервые было показано, что противовирусный антипаркинсонический препарат амантадин действует как неконкурентный антагонист NMDA [22]. В отличие от других антагонистов NMDA, амантадин клинически доступен для длительного применения у людей, и его уровень токсичности невысок. Изначально предполагали, что препарат эффективен при лечении острого опоясывающего герпеса и в профилактике постгерпетической невралгии, предположительно, благодаря своим противовирусным свойствам [23]. Лишь в начале 2000-х годов, с открытием его свойств блокирования рецепторов NMDA, был признан его обезболивающий потенциал. После чего исследования эффективности амантадина проводились у пациентов с диабетической полинейропатией, а также послеоперационной невропатической болью у пациентов в онкологической практике [24]. В последние годы очень мало работ, посвященных обезболивающему эффекту амантадина.

Настоящее исследование является пилотным, было разработано для проверки эффективности введения антагониста рецепторов NMDA амантадина в терапии невропатической орофациальной боли у пациентов с ПТН. Нашей задачей было исследование влияния амантадина на спонтанную жгучую и вызванную виды боли.

Материал и методы

Выборка исследования состояла из 30 пациентов (22 женщины, 8 мужчины) с диагнозом ПТН. Средний возраст – 42,6 года. Критерии включения: наличие четкой связи появления признаков одностороннего поражения периферических ветвей тройничного нерва с перенесенной врачебной

манипуляцией – хирургической процедурой в полости рта, области лица, инъекций местного анестетика, лечением зубов, инвазивными манипуляциями в области лица у косметолога или пластического хирурга. Критерии исключения: другие неврологические заболевания, в частности полинейропатия, синдром Гийена-Барре; алкоголизм; психические расстройства; возраст до 18 лет; прием антиконвульсантов, антидепрессантов и нейролептиков. Пациенты получали амантадин (ПК-Мерц) 200 мг (500 мл) внутривенно капельно в течение 2 часов с частотой раз в неделю. Всего проводилось три инфузии. Спонтанная и вызванная боль измерялась за 24 часа до лечения, во время лечения (через час), сразу после инфузии (через 2 часа), а также через 7, 14 и 21 день от начала терапии. По этическим причинам пациентам разрешалось использовать экстренные анальгетики в течение всего периода исследования. Однако чаще всего пациенты отказывались от приема обезболивающих ввиду их неэффективности. В связи с чем мы не наблюдали абзусного синдрома среди пациентов. Тем не менее обязательным условием был отказ от приема всех обезболивающих препаратов как минимум за 6 часов до каждого сеанса. Эффективность терапии исследовалась по следующим критериям: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), опросники нейропатической боли DN4 и Pain DETECT.

Спонтанную и вызванную боль рассматривали отдельно. Чтобы оценить немедленные эффекты лечения, спонтанную боль измеряли с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до, через час и в конце каждого лечения (через 2 часа), а также во время визитов на 7-й, 14-й и 21-й день. Для оценки возможного долгосрочного эффекта от пациентов требовалось записывать ежедневную интенсивность боли по ВАШ два раза в день (в 08:00 и 20:00) в течение 48 часов до и после каждого лечения.

Каждому пациенту до, через час и в конце каждого сеанса лечения применялась серия механических и тепловых раздражителей. Боль, вызванная этими стимулами, также измерялась с помощью ВАШ. Стимулы состояли из трех мазков кистью для оценки механической аллодинии, одного укола иглой для механической гипералгезии и аэрозоля хлористого этилена в течение 3 с, что вызвало интенсивное охлаждение кожи, для оценки температурной (холодовой) аллодинии. Все раздражители применялись с интервалом 5 минут в области максимальной интенсивности боли. Раздражители применялись как на пораженной, так и здоровой стороне.

Статистический анализ

Анализ интенсивности спонтанной и вызванной боли состоял из плановых контрастов в рамках дисперсионного анализа. Исходные значения (до лечения) сравнивали с теми, которые были зарегистрированы во время лечения. Суточные показатели ВАШ были усреднены за 24 часа до и после каждой обработки и проанализированы аналогичным образом. P считался значимым на уровне 0,05. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Результаты

После клинического обследования и заполнения информированного согласия пациенты были разделены на две группы. Группы были сформированы по принципу дли-

тельности заболевания. В первой группе ($n = 12$) оказались пациенты, находящиеся в остром периоде – время после травмы составило от 5 до 30 дней. Во второй группе пациенты находились в подостром и хроническом периодах (время после травмы составило от 30 дней до 1,5 года). Распределение пациентов по анатомическому субстрату было следующим. Пациенты с поражением надглазничного, надблокового нервов составили 3 человека, пациенты с поражением верхнего альвеолярного нерва – 12 человек, с поражением подглазничного нерва – 10 человек, с поражением ушно-височного нерва – 5 человек, с поражением язычного нерва – 3 человека. Пациентов с поражением нижнего альвеолярного нерва среди пациентов не было, так как боль при поражении этого нерва, по нашим данным, возникает в 30 % случаев, является слабой или умеренно-интенсивной.

Динамика спонтанной боли

Средний балл по ВАШ до лечения в первой группе составлял $4,2 \pm 1,6$, что указывает на исходную умеренную интенсивность боли. Во время инфузии амантадина (через час) интенсивность боли у пациентов первой группы снизилась до $2,1 \pm 1,5$ балла. В конце инфузии (через 2 часа) значения ВАШ составляли $1,2 \pm 1,6$ балла. У пациентов второй группы средний балл по ВАШ до лечения был достоверно выше, чем в первой группе – $6,1 \pm 2,1$ ($p = 0,0001$), что указывает на высокую интенсивность боли. Во время инфузии амантадина (через час) интенсивность боли также снизилась, но незначительно – до $5,2 \pm 1,7$ балла. В конце инфузии (через 2 часа) значения ВАШ составили $4,3 \pm 1,9$ балла. Если рассчитать как процент снижения от исходного уровня в двух группах, то амантадин снизил интенсивность боли у пациентов в первой группе на $71,0 \pm 10,0\%$ в конце лечения, во второй группе – только на $29,6 \pm 8,7\%$. Разница в обезболивании в конце инфузии между двумя группами пациентов была статистически значима ($p = 0,009$). Динамика боли в течение следующих 7 дней показала, что к концу 1-й недели обезболивающее действие амантадина снижается, интенсивность боли у пациентов первой группы составила 3,1 балла, у пациентов второй группы – 5,5 балла. Вторая и третья инфузии амантадина показали более выраженный и стабильный обезболивающий эффект у пациентов первой группы. Показатели ВАШ через 14 дней составили $2,1 \pm 1,5$ балла, через 21 день – $1,2 \pm 1,1$ балла. Таким образом, разница в обезболивании на старте терапии и по завершении лечения (через 21 день) у пациентов первой группы была статистически значима ($p = 0,003$). У пациентов второй группы последующие инфузии амантадина не показали значимой динамики по ВАШ. Через 14 дней данные по ВАШ были равны $5,1 \pm 1,1$ балла, через 21 день – $5,0 \pm 1,7$ балла. Динамика ВАШ в двух группах пациентов представлена на рисунке.

Таким образом, после лечения амантадином у пациентов первой группы было продемонстрировано достоверное снижение среднего показателя по ВАШ с $4,2 \pm 1,6$ до $1,2 \pm 1,1$ балла ($p = 0,006$; снижение на $71,0 \pm 10,0\%$). После лечения пациентов второй группы было обнаружено лишь небольшое и незначительное снижение ВАШ с $6,1 \pm 2,1$ до $5,0 \pm 1,7$ балла ($p = 0,400$; $18,0 \pm 8,5\%$).



Рисунок. Динамика ВАШ до и после лечения амантадином в двух группах пациентов

Динамика вызванной боли

Симптомы вызванной боли определялись в основном среди пациентов второй группы в виде механической гипералгезии (аллодиния) ($n = 12$), гипералгезии на укол иглой ($n = 10$), термальной (холодовой) гипералгезии ($n = 10$). «Взвинченная» боль (в ответ на повторные уколы) была обнаружена у 8 пациентов из второй группы. Среди пациентов первой группы гипералгезия на укол иглой была выявлена у 5 пациентов, холоддовая гипералгезия – у 5 пациентов, механическая гипералгезия (аллодиния) определялась у 2 пациентов. Как известно, аллодиния является основным клиническим маркером центральной сенситизации, которая развивается под влиянием длительной афферентной болевой импульсации, обусловленной воспалением тканей и повреждением нервных волокон. В результате формируется сенситизация центральных ноцицептивных нейронов. Далее уже сами сенситизированные центральные болевые нейроны в результате дисмодуляции становятся источником болевых ощущений. Патогенез обусловлен изменением функционального состояния прежде всего церебральных систем, участвующих в контроле боли. Эти нарушения в литературе принято называть «нарушением обработки сенсорной информации» или «синдромом центрального усиления боли» [25]. Клинически этот феномен проявляется симптомами вызванной боли, в частности аллодинии. По нашим данным, аллодиния возникает в среднем через 30 дней после начала заболевания и значительно дезадаптирует пациентов ПТН.

Результаты количественного термального и механического сенсорного тестирования до и в конце каждого лечения у пациентов первой и второй групп представлены в таблице 1.

Средний балл аллодинии по ВАШ до лечения составлял $3,8 \pm 1,1$. Во время инфузии амантадина (через час) интенсивность аллодинии снизилась до $2,1 \pm 0,9$ балла. В конце

инфузии (через 2 часа) значения ВАШ составляли $1,8 \pm 1,2$ балла. Последующие инфузии также снижали интенсивность аллодинии. После второй процедуры показатели аллодинии составили $1,9 \pm 1,3$ балла. После третьей процедуры, в конце курса терапии, этот показатель остался на том же уровне – $1,9 \pm 1,1$ балла. Если рассчитать как процент снижения от исходного уровня, то амантадин снизил интенсивность аллодинии боли на $52 \pm 8\%$ в конце лечения, $3,8 \pm 1,1$ балла по ВАШ – в начале и $1,9 \pm 1,1$ балла – по завершении; $p = 0,006$. Это значительно улучшило качество жизни пациентов. Хорошая динамика отмечалась при анализе интенсивности холодовой гипералгезии ($4,4 \pm 1,4$ балла по ВАШ в начале лечения, $2,7 \pm 0,7$ балла – в конце; $p = 0,004$). Обезболивающий эффект в конце лечения отмечался при анализе «взвинченной» боли ($2,9 \pm 1,1$ балла в начале, $1,5 \pm 1,2$ – в конце терапии; $p = 0,004$). Показатели по ВАШ до лечения и по завершении терапии (через 21 день) также достоверно различались.

Полученные данные говорят о влиянии амантадина на механизмы центральной сенситизации, что является важным в терапии пациентов с хронической орофациальной болью. Это значительно улучшает самочувствие и влияет на качество жизни пациентов.

Динамика боли по опросникам DN4 и Pain DETECT

Основные характеристики пациентов до начала терапии свидетельствовали о достоверно более выраженном нейропатическом компоненте болевого синдрома, по данным опросников DN4 и Pain DETECT, у пациентов второй группы ($6,11 \pm 1,20$ против $5,35 \pm 1,80$; $p < 0,04$) и первой ($17,87 \pm 2,80$ против $15,03 \pm 3,80$; $p < 0,02$). В таблице 2 показаны основные характеристики пациентов.

Следовательно, во второй группе оказались пациенты с более длительным и тяжелым течением заболевания с более высокой интенсивностью спонтанной боли, высокой представленностью признаков вызванной боли (аллодинии).

Оценка качественных характеристик боли по опроснику DN4 показала в процентном соотношении большую положительную динамику во второй группе с применением амантадина по следующим показателям: аллодиния, ползание мурашек, болезненное ощущение холода (табл. 3).

Согласно опроснику DN4 в первой группе показатели жжения (78 % до и 30 % после лечения; $p = 0,004$), покалывания (62 % до и 24 % после лечения; $p = 0,005$) имели хорошую динамику на фоне терапии. Среди пациентов второй группы следующие показатели опросника DN4 показали наилучшую динамику: аллодиния (65 % до лечения и 32 % после; $p = 0,001$), «ползание мурашек» (64 % против 32 % после терапии; $p = 0,001$), болезненное

Таблица 1
Результаты количественного термального и механического сенсорного тестирования (ВАШ) до и в конце каждого курса лечения среди пациентов ($n = 30$)

	Старт	Через 1 час	В конце инфузии	Через 7 дней	Через 14 дней	Через 21 день
Аллодиния	$3,8 \pm 1,1$	$2,1 \pm 0,9$	$1,8 \pm 1,2$	$2,9 \pm 1,8$	$1,9 \pm 1,3$	$1,9 \pm 1,1^*$
Гипералгезия на укол иглой	$4,1 \pm 0,8$	$3,6 \pm 1,2$	$3,1 \pm 0,8$	$3,8 \pm 1,3$	$3,5 \pm 1,2$	$3,0 \pm 0,8$
Термальная (холодовая) гипералгезия	$4,4 \pm 1,4$	$3,8 \pm 0,9$	$2,9 \pm 1,5$	$3,5 \pm 1,3$	$3,1 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,7^*$
«Взвинченная» боль	$2,9 \pm 1,1$	$2,1 \pm 1,2$	$1,5 \pm 0,8$	$2,3 \pm 1,1$	$1,9 \pm 0,9$	$1,5 \pm 1,2^*$

Примечание: * – достоверная разница показателей в начале и конце лечения ($p < 0,05$).

ощущение холода, зябкость (74 % против 35 % в конце терапии; $p = 0,003$).

Полученные данные позволяют говорить о наличии центральной сенситизации у пациентов с хроническим течением заболевания и положительном влиянии амантадина на симптомы вызванной боли. Вероятно, амантадин обладает способностью влиять на центральные механизмы боли. Амантадин оказывает значимое улучшение качественных характеристик боли – уменьшение выраженности зябкости, парестезии, аллодинии (главного клинического маркера центральной сенситизации).

Побочные эффекты

Среди побочных эффектов на фоне приема амантадина отмечались сухость во рту, эпизоды легкого головокружения, ощущение «тумана» в голове.

Выводы

Результаты настоящего исследования показывают, что однократное введение амантадина оказывает обезболивающий эффект у пациентов с ПТН. Среднее уменьшение спонтанной боли на 71 % было зарегистрировано в конце инфузии амантадина у пациентов первой группы. Средняя интенсивность боли оставалась значительно ниже в течение 48 часов после лечения амантадином по сравнению с 48 часами до лечения (снижение на 42 %; $p = 0,006$). Влияние на динамику спонтанной боли среди пациентов второй группы было незначительным – 29,6 %. Разница в уменьшении боли между двумя группами пациентов была статистически значимой ($p = 0,009$). Динамика боли в течение следующих 7 дней показала, что к концу 1-й недели обезболивающее действие амантадина снижается, интенсивность боли у пациентов первой группы составила 3,1 балла, у пациентов второй группы – 5,5 балла. Однако вторая и третья инфузии амантадина оказывали более выраженный обезболивающий эффект. Особенно у пациентов первой группы. Таким образом, разница в обезболивании на старте терапии и по завершении лечения (через 21 день) у пациентов первой группы была статистически значима: $4,2 \pm 1,6$ против $1,2 \pm 1,1$ балла по ВАШ ($p = 0,006$; снижение на $71,0 \pm 10,0\%$). У пациентов второй группы последующие инфузии амантадина не показали значимой динамики по ВАШ ($6,1 \pm 2,1$ балла в начале лечения против $5,0 \pm 1,7$ балла; $p = 0,400$; $18,0 \pm 8,5\%$) через 21 день.

Полученные данные говорят о влиянии амантадина на спонтанную жгучую боль. Однако это наблюдается преимущественно у пациентов, находящихся в остром периоде заболевания (до 30 дней). Нужно отметить, что исходные показатели ВАШ в группах отличались. Средний балл спонтанной боли по ВАШ у пациентов второй группы был достоверно выше, чем у пациентов первой группы ($6,1 \pm 2,1$ против $4,2 \pm 1,6$; $p = 0,0001$).

У пациентов с длительностью заболевания более 30 дней (вторая группа) в клинической картине присоединяются явления гипералгезии (аллодинии) и «взвинченной» боли. Мы выяснили, что амантадин оказывает влияние на вызванную боль – аллодинию и «взвинченную» боль. Выявили среднее уменьшение аллодинии на 52 % в конце курса лечения ($3,8 \pm 1,1$ балла по ВАШ в начале и $1,9 \pm 1,1$ балла по завершении; $p = 0,006$). Показатели холодовой

Таблица 2
Характеристика пациентов двух групп с ПТН

Показатель	Группа 1	Группа 2	P
Возраст, лет	$39,30 \pm 4,30$	$40,90 \pm 3,70$	0,48
Длительность заболевания от момента травмы, дни	$12,50 \pm 10,30$	$258,50 \pm 115,90$	0,02*
DN4	$5,35 \pm 1,80$	$6,11 \pm 1,20$	0,04*
Pain DETECT	$15,03 \pm 3,80$	$17,87 \pm 2,80$	0,02*

Таблица 3
Снижение качественных характеристик боли по опроснику DN4 в первой и второй группах на фоне лечения

	Группа 1 до / после лечения, %	P (показатели после лечения)	Группа 2 до / после лечения, %	P (показатели после лечения)
Жжение	78 / 30	0,004	85 / 70	0,001
Болезненное ощущение холода («зябкость»)	58 / 42	0,100	74 / 35	0,003
Прострел («как удар током»)	28 / 8	0,050	22 / 19	0,016
Ползание мурашек	55 / 41	0,040	64 / 32	0,001
Покалывание	62 / 24	0,005	67 / 49	0,001
Онемение	72 / 59	0,050	65 / 49	0,100
Зуд	34 / 15	0,050	43 / 39	0,004
Пониженная чувствительность к прикосновению	73 / 59	0,400	69 / 55	0,100
Пониженная чувствительность к покалыванию	63 / 42	0,050	68 / 54	0,100
Аллодиния	23 / 10	0,001	65 / 32	0,001

гипералгезии равны $4,4 \pm 1,4$ балла по ВАШ в начале, $2,7 \pm 0,7$ балла в конце терапии ($p = 0,004$); и «взвинченной» боли – $2,9 \pm 1,1$ балла в начале, $1,5 \pm 1,2$ в конце ($p = 0,004$).

Согласно показателям опросника нейропатической боли DN4, амантадин оказывает значимое улучшение качественных характеристик боли – уменьшения выраженности зябкости, парестезии, аллодинии (главного клинического маркера центральной сенситизации).

Таким образом, инфузии амантадина обладают выраженным обезболивающим действием в остром периоде посттравматической тригеминальной нейропатии. Использование амантадина оказывает влияние на клинические симптомы центральной сенситизации у пациентов с хронической формой заболевания. Об этом говорит уменьшение аллодинии, холодовой гипералгезии и «взвинченной» (вызванной повторяющимися уколами) боли. Как известно, эти симптомы являются клиническими маркерами центральной сенситизации.

Центральная сенситизация усиливает возбудимость нейронов ЦНС и увеличивает передачу сигналов боли. Возникает в основном в результате усиленного высвобождения глутамата, субстанции P, CGRP на уровне ядра тройничного нерва. Глутамат является одним из основных возбуждающим нейротрансмиттеров нервной системы. Именно глутамат активирует NMDA-рецепторы, которые способствуют распространению и усилению болевой ответа. Активация этих рецепторов приводит к стимуляции кальций-кальмодулин-зависимой киназы и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы. Это обеспечивает модуляцию пластичности ЦНС и возникновение гипералгезии и аллодинии, которые явля-

ются основными проявлениями центральной сенситизации. Повышенная импульсация от периферических ноцицепторов модулирует болевую трансмиссию стволовых нейронов и ведет к увеличению синаптической возбудимости, уменьшению порога возбудимости, который увеличивает стимулирующий вход, усиливая ответ как на «острый» (касание иглой), так и «безобидный» (касание кисточкой) раздражитель. Ответ нейрона на «острый» раздражитель становится преувеличенным (гипералгезия), или обычный, безобидный раздражитель начинает восприниматься как болевой (аллодиния). При этом отмечается расширение зоны чувствительности, болевые ощущения появляются за пределами настоящего места повреждения ткани. Предполагаемая схема патогенеза следующая: длительно существующие воспалительные изменения в дистальных ветвях тройничного нерва приводят к центральной сенситизации, а нейропластические изменения в ЦНС, ассоциированные с хронической болью, могут способствовать развитию периферического воспаления [26, 27, 28, 29]. Обезболивающий эффект амантадина (ПК-Мерц), как антагониста NMDA-рецепторов, вероятно, связан с воздействием на одно из звеньев патогенеза, связанного с активацией NMDA-рецепторов.

Заключение

Настоящее исследование предоставляет клинические доказательства того, что нейропатическая боль, возникающая вследствие травмы периферических ветвей тройничного нерва, зависит от активации рецепторов NMDA. Амантадин (ПК-Мерц) может эффективно и безопасно уменьшать спонтанную и вызванную нейропатическую боль. Следует провести дальнейшие испытания длительного перорального лечения амантадином.

Список литературы / References

1. Hillerup S. Iatrogenic injury to oral branches of the trigeminal nerve: records of 449 cases. *Clin. Oral Invest* (2007), 11: 133–142. DOI: 10.1007/s00784-006-0089-5.
2. Renton, Z. Yilmaz. Managing iatrogenic trigeminal nerve injury: a case series and review of the literature. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41: 629–637. DOI: 10.1016/j.ijom.2011.11.002.
3. T. Renton, Z. Yilmaz. Profiling of Patients Presenting with Posttraumatic Neuropathy of the Trigeminal Nerve. *Journal of Orofacial Pain*, Volume 25, Number 4, 2011, p. 333–344.
4. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia*, 2020, Vol. 40 (2) 129–221. DOI: 10.1177/0333102419893823.
5. Davis S.N. and Lodge D. Evidence for involvement of N-methyl-D-aspartic acid receptors in 'wind up' of class 2 neurons in the dorsal horn of the rat. *Brain Res.*, 424 (1987), 402–406.
6. Dickenson A.H. and Sullivan A.F. Evidence for a role of the NMDA receptor in frequency dependent potentiation of deep dorsal horn neurons following c-fiber stimulation. *Neuropharmacology*, 26 (1987), 1235–1238.

Сведения об авторах

Мингазова Лениза Рифкатовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней Института профессионального образования. E-mail: lmingazova@gmail.com. eLibrary SPIN: 3389-5596, ORCID: 0000-0002-6164-9810

Орлова Ольга Ратмировна, проф. кафедры нервных болезней Института профессионального образования. E-mail: orlova@yandex.ru. eLibrary SPIN: 9007-4907, ORCID: 0000-0003-2225-3642

Соихер Марина Ивановна, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии. E-mail: marina-soiher@yandex.ru. eLibrary SPIN: 8101-7708, ORCID: 0000-0002-5775-698X

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

Автор для переписки: Мингазова Лениза Рифкатовна. E-mail: lmingazova@gmail.com

Для цитирования: Мингазова Л. Р., Орлова О. Р., Соихер М. И. Антагонист рецепторов NMDA амантадин в терапии нейропатической орорасиальной боли. *Медицинский алфавит*. 2022; (1): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-15-20>

7. Dubner R. and Ruda M.A. Activity dependent neural plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci.*, 14 (1992), 96–103.
8. Dava G., Hama A., Deykin A., Vos B. and Maciewicz R. MK-801 blocks the development of thermal hyperalgesia in a rat model of experimental painful neuropathy. *Brain Res.*, 553 (1991) 327–330.
9. Zeltzer Z., Cohn S., Ginzburg R. and Beilin B. Modulation of neuropathic pain behavior in rats by spinal disinhibition and NMDA receptor blockade of injury discharge. *Pain*, 45 (1991), 69–75.
10. Yamamoto T. and Yaksh T.L. Comparison of the antinociceptive effects of pre- and posttreatment with intrathecal morphine and MK-801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. *Anesthesiology*, 77 (1992), 757–763.
11. Mao J., Price D.D., Hayes R.L., Mayer D.J. and Frenk H. Intrathecal treatment with dextropropofol or ketamine potently reduces pain-related behaviors in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Brain Res.*, 605 (1993), 164–168.
12. Eisenberg E., Vos B.P. and Strassman A.M. The NMDA receptor antagonist memantine blocks pain behavior in a rat model of formalin-induced facial pain. *Pain*, 54 (1993), 301–307.
13. Pud D., Eisenberg E., Spitzer A., Adler R., Fried G., Yarnitsky D. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 75 (1998), 349–354.
14. Eide P.K., Jorum E., Stubhaug A., Bernmes J. and Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain*, 58 (1994), 347–354.
15. Backonja M., Arndt G., Gombar K.A., Check B. and Zimmerman M. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain*, 56 (1994), 51–57.
16. Eide P.K., Stubhaug A. and Stenehjem E.A. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery*, 37 (1995), 1080–1087.
17. Felsby S., Nielsen J., Arendt-Nielsen L. and Jensen T.S. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain*, 64 (1995), 283–291.
18. Mathisen L.C., Skjelbred P., Skoglund L.A. and Oye I. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain*, 61 (1995), 215–220.
19. Price D.D., Mao J., Frenk H. and Mayer D.J. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain*, 59 (1994), 165–174.
20. Park K.M., Max M.B., Robinovitz E., Gracely R.H. and Bennett G.J. Effects of intravenous ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain*, 63 (1995), 163–172.
21. Portenoy R.K. Adjuvant analgesic agents. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 10 (1996), 103–119.
22. Korenhuber J., Quack G., Danyasz W., Jellinger K., Danielczyk W., Gsell W. and Riederer P. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist Amantadine. *Neuropharmacology*, 34 (1995), 713–721.
23. Galbraith A.W. Prevention of post herpetic neuralgia by amantadine hydrochloride (Symmetrel). *Br. J. Clin. Pract.*, September (1983), 304–306.
24. Eisenberg E. and Pud D. Can patients with chronic neuropathic pain be cured by acute administration of the NMDA receptor antagonist amantadine? *Pain*, 74 (1998), 337–339.
25. Treede R.D. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2008 Apr 29; 70 (18): 1630–5.
26. Stephen E. Gwilym, John R. Keltner, Catherine E. Warnaby. Psychophysical and Functional Imaging Evidence Supporting the presence of Central Sensitization in a Cohort of Osteoarthritis Patients. *Arthritis and Rheumatism*. 2009 September 15; 61 (9). 1226–1234.
27. Malmberg A.B., Chaplan S.R. *Mechanisms and Mediators of Neuropathic Pain*. Basel, Switzerland, Birkhauser Verlag, 2002.
28. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin. J. Pain*, 2000; 16: 12–20.
29. Woolf C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 2011; 152: 2–15.

Статья поступила / Received 17.01.22

Получена после рецензирования / Revised 19.01.22

Принята к публикации / Accepted 21.01.22

About authors

Mingazova Leniza R., PhD Med, associate professor at Dept of Nervous Diseases of the Institute of Vocational Education. E-mail: lmingazova@gmail.com. eLibrary SPIN: 3389-5596, ORCID: 0000-0002-6164-9810

Orlova Olga R., DM Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases of the Institute of Vocational Education. E-mail: orlova@yandex.ru. eLibrary SPIN: 9007-4907, ORCID: 0000-0003-2225-3642

Soiher Marina I., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Dentistry and Orthodontics. E-mail marina-soiher@yandex.ru. eLibrary SPIN: 8101-7708, ORCID: 0000-0002-5775-698X

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

Corresponding author: Mingazova Leniza R. E-mail: lmingazova@gmail.com

For citation: Mingazova L.R., Orlova O.R., Soiher M.I. NMDA receptor antagonist amantadine in treatment of neuropathic orofacial pain. *Medical alphabet*. 2022; (1): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-15-20>





ПК-Мерц

лечение неврологических заболеваний

Способствует улучшению состояния пациента при*:

- Паркинсонизме
- Невралгиях при опоясывающем герпесе
- Нарушении vigильности (инициативности) в посткоматозном периоде
- Экстрапирамидных расстройствах, вызванных приемом нейролептиков и других препаратов

ПК-Мерц®. Регистрационное удостоверение ПН 015091/01 и ПН 015091/02. **Показания к применению:** Болезнь Паркинсона (мышечная ригидность, тремор, гипо- или акинезия). Экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом нейролептиков или другими препаратами. Невралгия при опоясывающем герпесе. Нарушение vigильности (инициативности) в посткоматозном периоде (только для инфузий). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тяжелая застойная сердечная недостаточность. **Способ применения и дозы:** Внутривенно. 1-2 раза в день по 500 мл; дозу можно увеличить до 3 раз в день по 500 мл. Продолжительность вливания 3 часа (55 капель в минуту). Таблетки назначают после еды, предпочтительнее в первую половину дня. Первые 3 дня – по 1 таблетке в день, затем повышают дозу до 2 таблеток в день. Максимальная суточная доза - 600 мг. **Побочные эффекты:** Часто встречаются: головокружение, снижение остроты зрения, тошнота, сухость во рту, задержка мочи у больных с аденомой предстательной железы. **Форма выпуска:** Раствор для инфузий 200мг/500мл. Таблетки 100 мг. **Производитель:** «Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГаА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*

*Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Реклама.
Для специалистов здравоохранения.

ООО «Мерц Фарма»

123112, Москва, Пресненская наб, 10, блок С «Башня на набережной».

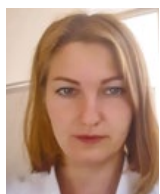
Тел: (495) 653 8 555; Факс: (495) 653 8 554



Доплерографические особенности нарушений церебрального венозного кровотока в остром периоде ишемического инсульта



В. Ю. Лобзин



Л. Г. Никифорова

В. Ю. Лобзин^{1,2,3}, Л. Г. Никифорова^{1,4}¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург⁴ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье проведен анализ результатов доплерографического исследования брахиоцефальных сосудов в остром периоде ишемического инсульта. Выявлена роль венозного звена кровотока в поддержании внутримозговой константы в остром периоде ишемического инсульта. Показаны особенности реактивности церебральной венозной гемодинамики у пациентов с разным объемом поражения головного мозга при формировании очагов ишемии различной локализации. Уделено внимание важности комплексной оценки церебрального венозного кровообращения в остром периоде ишемического инсульта. Показано, что у пациентов с ишемическим инсультом с вовлечением одной или двух долей одного полушария головного мозга отмечалось достоверное увеличение размеров площадей и значительное снижение скоростных показателей по внутренним яремным и позвоночным венам соответственно локализации ишемического очага. Установлено, что при полушарных ишемических инсультах с признаками отека головного мозга церебральные нарушения кровотока были максимальными и сопровождалась парадоксальной реакцией гемодинамических компенсаторных механизмов, но латерализации дисгемии соответственно очагу ишемии не наблюдалось.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический инсульт, церебральная венозная дисциркуляция, доктрина Монро–Келли, транскраниальная доплерография.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dopplerographic features of venous cerebral blood flow disorders in acute period of ischemic stroke

V. Yu. Lobzin^{1,2,3}, L. G. Nikiforova^{1,4}¹North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia²Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia³Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia⁴Saint-Petersburg Research Institute for Emergency Medicine n.a. I. I. Dzhanelidze, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The article analyzes results of a Doppler study of brachiocephalic vessels in the acute period of ischemic stroke. The role of the venous link of blood flow in maintaining the intracerebral constant in the acute period of ischemic stroke was revealed. The features of the reactivity of cerebral venous hemodynamics in patients with different volumes of brain damage during the formation of ischemic foci of various localization are shown. Attention is paid to the importance of a comprehensive assessment of cerebral venous circulation in the acute period of ischemic stroke. It was shown that in patients with ischemic stroke involving one or two lobes of one hemisphere of the brain, there was a significant increase in the size of the areas and a significant decrease in the speed indicators in the internal jugular and vertebral veins, respectively, the localization of the ischemic focus. It was found that in hemispheric ischemic strokes with signs of cerebral edema, cerebral blood flow disturbances were maximal and were accompanied by a paradoxical reaction of hemodynamic compensatory mechanisms, but no lateralization of dysgemia was observed according to the focus of ischemia.

KEY WORDS: ischemic stroke, cerebral venous dyscirculation, Monroe-Kelly doctrine, transcranial dopplerography.

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

Введение

Вариабельность строения и отсутствие стандартов комплексной диагностики венозной системы мозга привели к тому, что в настоящее время не существует единого мнения о характере изменений церебральной венозной гемодинамики при ишемическом инсульте [1, 2].

В большинстве исследований артериальное звено церебрального кровотока, в частности наличие коллатералей, рассматривается в качестве основного фактора, определяющего исход заболевания и является одним из критериев выбора тактики лечения при ишемическом инсульте [3, 4]. Ряд авторов высказывали предположе-

ние, что успех реканализации во многом определяется отбором пациентов с хорошим коллатеральным кровотоком [5, 6], однако, согласно результатам исследований, доказано, что артериальные коллатерали не являются предиктором благополучного исхода ишемического инсульта после реканализации [7]. В клинической практике довольно часто можно наблюдать обширную зону ишемии, несмотря на хороший артериальный кровоток [8]. Более того, на фоне восстановления артериального кровотока возможны как увеличение зоны ишемического повреждения головного мозга с развитием отека мозга, так и геморрагические осложнения [9].

В ряде исследований подчеркивалась важность венозного дренажа и модуляторных механизмов для поддержания церебральной перфузии [10]. Другие исследования в условиях венозной обструкции отражают дефицит церебральной перфузии при нарушении венозного оттока [11]. В отличие от церебральной артериальной системы, ауторегуляция церебральной венозной гемодинамики реализуется посредством нескольких различных механизмов, в основном включающих пассивную регуляторную модель при повышенном паренхиматозном церебральном давлении за счет вовлечения вегетативной нервной системы из-за обильного распределения симпатических нервных волокон в венах, а также эффект Виндкесселя – передачу пульсовых колебаний с артериальных сосудов [12, 13]. Таким образом, венозная система играет важную роль в поддержании гомеостаза церебральной перфузии, постоянного внутричерепного давления в физиологических и патологических условиях [14]. Поэтому в патогенезе первичной и вторичной ишемии головного мозга недостаточность венозного кровотока играет не менее важную роль, чем приток крови по артериальной системе [15, 16, 17].

Однако следует отметить, что в формировании необратимых изменений в ткани головного мозга на фоне инсульта большое значение имеют не только нарушения артериальной и венозной фаз кровотока, но также и отек, и дислокация головного мозга с развитием внутричерепной гипертензии [18]. Согласно доктрине Monro-Kellie объем мозговой ткани, интракраниальной крови и цереброспинальной жидкости в сумме является стабильной величиной. Полость черепа неизменна в объеме и имеет свое внутричерепное давление (ВЧД), поэтому для сохранения внутримозговой константы увеличение одного из вышеуказанных составляющих обуславливает уменьшение двух других. Нарушение данного равновесия приводит к повышению ВЧД и, как следствие, снижению церебрального перфузионного давления (ЦПД) [19]. Обсуждается также возможное участие лимфатической системы как в снижении, так и повышении внутричерепного давления [20].

В настоящее время все больше авторов отмечают важную роль нарушений церебральной венозной гемодинамики в развитии и прогрессировании ряда заболеваний [21]. В исследовании Л. А. Беловой (2012) была выявлена прямая связь величины венозного рефлюкса

во внутренних яремных венах с выраженностью лейкоареоза, не зависящая от сосудистых факторов риска, в том числе артериальной гипертензии [22].

Целью исследования было оценить характер изменений церебральной венозной гемодинамики в остром периоде ишемического инсульта, выявить особенности реактивности церебральной венозной системы у пациентов с разным объемом поражения головного мозга при формировании очагов ишемии различной локализации.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 имени Н. А. Семашко». В исследовании приняли участие 100 пациентов, из них 53 (53 %) женщины и 47 (47 %) мужчин в возрасте от 52 до 90 лет (средний возраст $69,69 \pm 10,10$ года). У всех пациентов было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, диагноз подтвержден результатами компьютерной томографии (SOMATOM Emotion, Siemens, Германия). В исследование включались только те пациенты с ИИ, у которых была возможна визуализация ишемического очага, что в большинстве случаев было связано со временем развития острой симптоматики, превышающим возможность проведения реперфузионной тромболитической терапии. При этом оценивались величина зоны ишемии и локализация. Пациенты были разделены на группы в зависимости от локализации ишемического очага, объема поражения головного мозга, степени выраженности нарушений церебральной венозной гемодинамики.

Критериями исключения для пациентов были: наличие острых заболеваний венозной системы, венозные тромбозы в анамнезе; черепно-мозговые травмы в анамнезе; эпилепсия и судорожные синдромы; объемные образования головного мозга; сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации.

Клинико-неврологическое обследование включало изучение жалоб пациента (с уточнением особенностей цефалгического синдрома [оценка степени выраженности по визуально-аналоговой шкале], двигательных, координационных расстройств, нарушений в эмоционально-волевой сфере и когнитивных нарушений), данных анамнеза заболевания (время начала заболевания, клинические проявления), анамнеза жизни (наличие инсультов в анамнезе, сопутствующей патологии). Всем пациентам произведена оценка соматического статуса с расчетом среднединамического артериального давления (СдАД), фиксировались частота пульса и дыхания, температура тела. Неврологический осмотр проводился по традиционной схеме. Оценивалась очаговая неврологическая симптоматика: наличие и выраженность симптомов выпадения (парезы и параличи) или раздражения. Уровень сознания оценивался по шкале комы Глазго, степень выраженности неврологического дефицита – по шкале NIHSS, также состояние больных оценивалось по модифицированной шкале Рэнкин, шкале мобильности Ривермид, для каждого пациента рассчитан индекс Бартел.

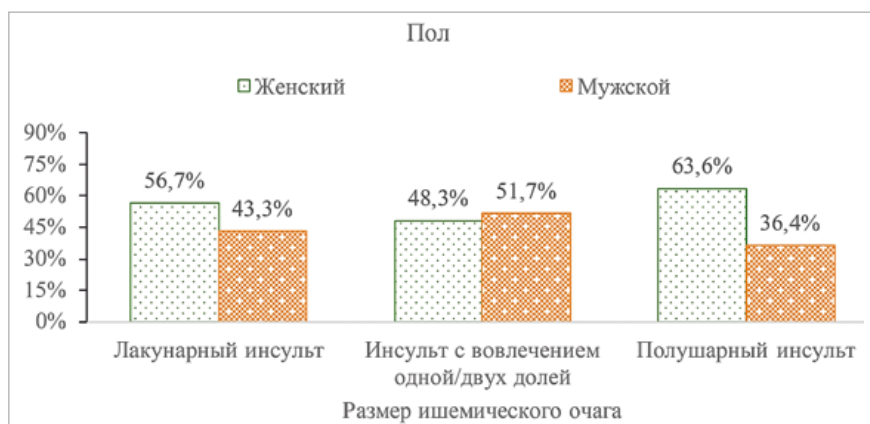


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу в группах с разным объемом поражения головного мозга

Таблица 1
Распределение обследованных больных по патогенетическому подтипу инсульта и локализации ишемического очага

Тип инсульта	Всего	Доля, %
Лакунарный	31	31,0
Кардиоэмболический	29	29,0
Атеротромботический	21	21,0
Гемодинамический	10	10,0
Гемореологический	8	8,0
Неуточненный	1	1,0
Группа по локализации ишемического очага	Всего	Доля, %
Каротидный бассейн слева	50	50,0
Каротидный бассейн справа	30	30,0
Вертебрально-базиллярный бассейн	20	20,0

Таблица 2
Распределение обследованных больных по объему поражения головного мозга

Размер ишемического очага	Всего	Доля, %
Инсульт с вовлечением одной/двух долей	58	58,0
Лакунарный инсульт	30	30,0
Полушарный инсульт	11	11,0
Два полушария ГМ	1	1,0

Всем пациентам выполнены лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (уровень глюкозы, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина, липидограмма), коагулограмма (АЧТВ, ПТИ) и общий анализ мочи. Данные исследования имели целью определить соответствие пациента критериям включения и исключения с последующим формированием групп сравнения.

Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных и интракраниальных сосудов проводилось на аппарате Sonara/tek (Nicolet, США) линейным датчиком 7,5 МГц и секторным датчиком 2,5 МГц. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое обследование артериальной системы головы и шеи с оценкой уровня церебрального перфузионного давления (ЦПД), внутричерепного давления (ВЧД), производился расчет коэффициента асимметрии (КА), индекса пульсации (PI), резистивного индекса, систоло-диастолического отношения. С целью качественной и количественной оценки церебрального венозного кровотока проводилось ультразвуковое сканирование экстракраниальных и интракраниальных вен в положении больного лежа на спине и в вертикальном положении при нормальном режиме дыхания пациента. Исследование проводилось в продольной и поперечной плоскостях с применением методики «гелевой подушки» (последовательного нанесения геля до создания

плато высотой 1 см) для исключения компримирования магистральных вен шеи.

Оценивались диаметр просвета, тоничность стенок, площадь поперечного сечения, скоростные параметры кровотока по внутренним яремным венам. Также оценивалась линейная скорость кровотока по позвоночным венам на уровне IV–VI шейного позвонков, подзатылочным венозным сплетениям и вене Розенталя. Проводилась проба с вертикализацией с оценкой перераспределения кровотока по внутренним яремным венам (ВЯВ) и позвоночным венам (ПВ). Для всех пациентов рассчитан показатель венозно-артериального баланса (V_{ab}), который равен отношению объемного кровотока по ВЯВ и ПВ к объемному кровотоку по обеим сонным артериям, позвоночным артериям. Локация подзатылочных венозных сплетений и вены Розенталя проводилась транскраниально с оценкой скоростных параметров и качественных характеристик кровотока. Статистическая обработка полученных в процессе исследования данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, США) и JMP 11 (SAS, США).

Результаты

Распределение пациентов по полу в группах с разным объемом ишемического повреждения головного мозга приведено на *рисунке 1*.

При распределении пациентов в группы по локализации ишемического очага (правый, левый каротидный бассейн и ВББ) соблюдена однородность состава групп по возрасту ($p = 0,86$).

Распределение пациентов по патогенетическому подтипу ишемического инсульта и объему поражения мозга представлено в *таблицах 1 и 2*.

По степени выраженности неврологического дефицита в соответствии с объемом поражения головного мозга пациенты распределились следующим образом (*рис. 2*).

По тяжести состояния при оценке по шкалам статистически значимых различий между тремя сравниваемыми группами не выявлено ($p = 0,82$).

У пациентов с лакунарным инсультом отмечалась субзначимая (менее 20%) параметрическая асимметрия

церебрального артериального кровотока соответственно локализации ишемического очага. В заинтересованном сосудистом бассейне у исследуемых регистрировалось повышение систоло-диастолического соотношения ($1,37 \pm 0,04$), индекса пульсации ($2,50 \pm 0,06$) и периферического сосудистого сопротивления ($0,82 \pm 0,09$), отмечались качественные признаки снижения церебральной перфузии. Кроме того, на стороне очага ишемии регистрировалось повышение доплерографического индекса ВЧД ($13,84 \pm 0,52$).

У больных, переносящих инсульт с вовлечением одной или двух долей, отмечены более выраженная асимметрия кровотока ($20,19 \pm 2,87$), повышение систоло-диастолического соотношения ($1,40 \pm 0,06$) и периферического сосудистого сопротивления ($0,86 \pm 0,09$). Доплерографический индекс ВЧД был повышен на стороне очага ишемии ($14,08 \pm 0,58$).

У пациентов с полушарным инсультом и с признаками отека головного мозга отмечались значимая асимметрия кровотока (более 30%) и доплерографические признаки снижения церебральной перфузии, такие как резкое повышение артериального систоло-диастолического соотношения ($2,19 \pm 0,59$), периферического сосудистого сопротивления ($1,52 \pm 0,42$) на фоне повышения индекса ВЧД ($17,08 \pm 0,77$). При этом у 3 пациентов с признаками распространенного отека головного мозга регистрировались диффузные выраженные дисгемические проявления с артериальной дисперфузией в виде снижения систоло-диастолического соотношения и индекса циркуляторного сопротивления, вероятно, за счет паретического расширения терминальных артерий на фоне резкого срыва адаптационных резервов цереброваскулярной реактивности. Доплерографический индекс ВЧД был значительно повышен и достигал $17,08 \pm 0,77$.

При исследовании внутренних яремных вен (ВЯВ) у пациентов с полушарным инсультом отмечалось достоверное увеличение размеров площадей и уменьшение скоростных показателей (от $23,97 \pm 5,23$ см/с при лакунарном инсульте до $13,91 \pm 3,08$ см/с; $p < 0,0001$) соответственно локализации ишемического очага. Проведение корреляционного анализа выявило

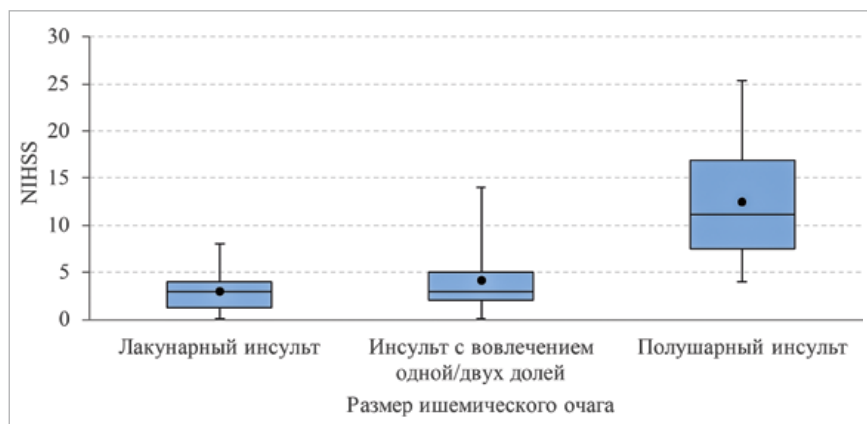


Рисунок 2. Распределение пациентов, разделенных на группы по размеру ишемического очага, по выраженности неврологического дефицита

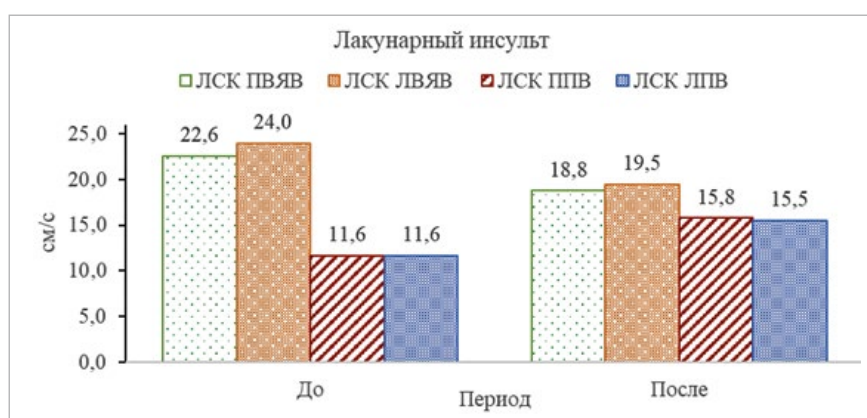


Рисунок 3. Динамика показателей для группы «Лакунарный инсульт». Примечание: ЛСК – линейная скорость кровотока, ПВЯВ – правая внутренняя яремная вена, ЛВЯВ – левая внутренняя яремная вена, ППВ – правая позвоночная вена, ЛПВ – левая позвоночная вена

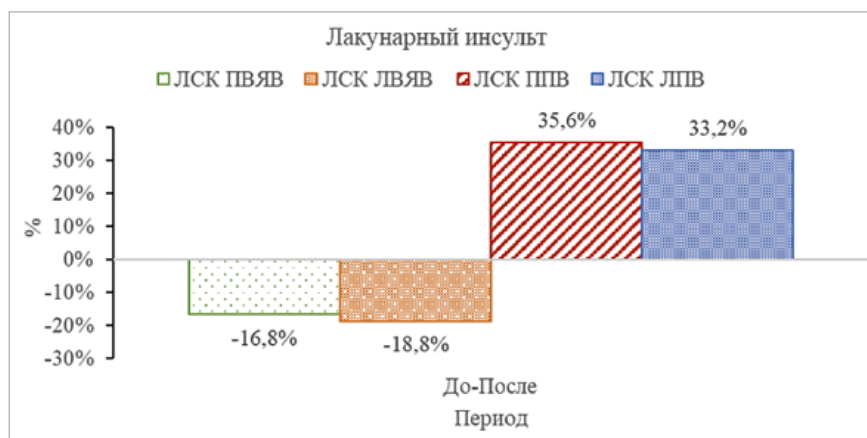


Рисунок 4. Изменения показателей ЛСК при вертикализации у больных с лакунарным ИИ. Примечание: ЛСК – линейная скорость кровотока, ПВЯВ – правая внутренняя яремная вена, ЛВЯВ – левая внутренняя яремная вена, ППВ – правая позвоночная вена, ЛПВ – левая позвоночная вена

обратную корреляционную зависимость между данными показателями. Также отмечалось снижение линейных скоростей венозного кровотока по позвоночным венам, подзатылочным венозным сплетениям и вене Розенталя.

Результаты проведения пробы с вертикализацией у пациентов с лакунарным ИИ представлены на рисунках 3 и 4.

При проведении пробы с вертикализацией у пациентов с лакунарным инсультом отмечалось статистически значимое снижение ЛСК по внутренним яремным венам ($p < 0,0001$) и ускорение кровотока по позвоночным венам ($p < 0,0003$). Динамика изменений показателей ЛСК по ВЯВ и ПВ у пациен-

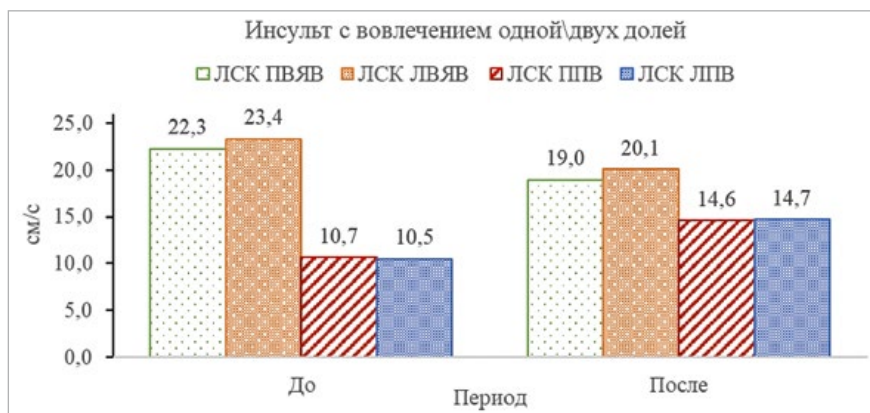


Рисунок 5. Динамика показателей для группы «Инсульт с вовлечением одной или двух долей»

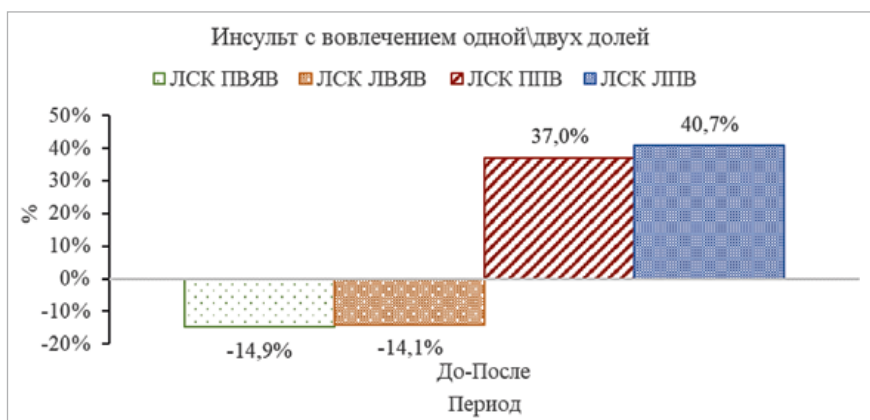


Рисунок 6. Изменения показателей ЛСК при вертикализации у больных с ИИ с вовлечением одной или двух долей»

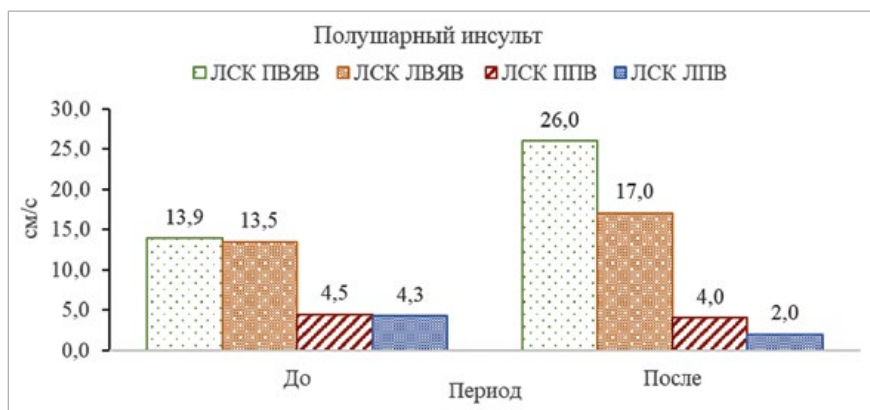


Рисунок 7. Динамика показателей и больных с полушарным ИИ

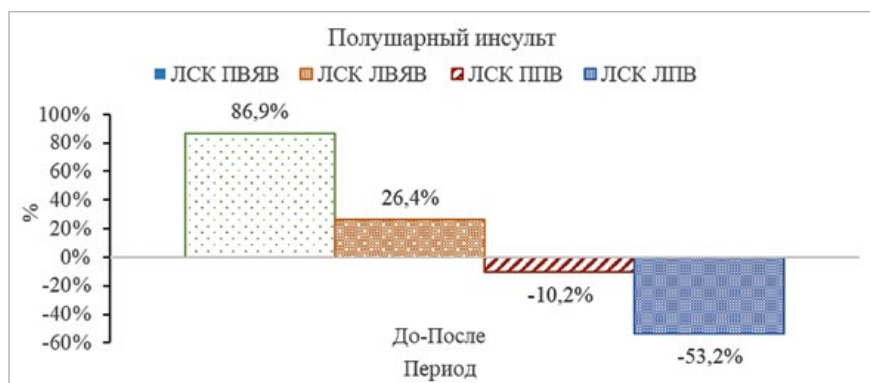


Рисунок 8. Изменения показателей ЛСК ВЯВ и ПВ у больных с полушарным ИИ при вертикализации

тов, переносящих ИИ с повреждением одной или двух долей, представлена на рисунках 5 и 6.

При проведении пробы с вертикализацией у пациентов с ишемическим инсультом с вовлечением одной или двух долей также отмечается статистически значимое снижение ЛСК по внутренним яремным венам ($p < 0,0001$) и ускорение кровотока по позвоночным венам ($p < 0,0001$). У больных, переносящих полушарный ИИ, доплерографическая картина церебрального венозного кровотока существенно отличалась (рис. 7 и 8).

При проведении пробы с вертикализацией у пациентов с полушарным инсультом отмечалось ускорение кровотока по ВЯВ и снижение ЛСК по ПВ.

При оценке результатов пробы с вертикализацией следует отметить парадоксальную реакцию на вертикализацию у пациентов с полушарным инсультом, в то время как у пациентов с лакунарным инсультом и пациентов с ишемическим очагом с вовлечением 1–2 долей перераспределение кровотока при вертикализации было ожидаемым.

Обсуждение результатов

К настоящему времени сформировано представление о патогенетических механизмах развития ишемического инсульта. Тем не менее недостаточно изучена роль венозной системы головного мозга, как одной из составляющих доктрины Монро – Келли, в поддержании внутричерепного давления и, как следствие, церебрального перфузионного давления [23, 24]. В исследовании Л. А. Семенов и соавт. (2012) при анализе результатов исследования церебральной венозной гемодинамики у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией было установлено, что по мере прогрессирования заболевания происходила декомпенсация путей оттока венозной крови из полости черепа, которая проявлялась в увеличении площади поперечного сечения внутренних яремных вен и снижения скоростных показателей по ним, вене Розенталя и позвоночным венозным сплетениям [25, 26]. В нашем исследовании по результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов получены схожие данные, однако нарушения

церебральной венозной гемодинамики отмечались у всех пациентов, а степень их выраженности коррелировала с объемом ишемического повреждения головного мозга и, соответственно, отражала срыв адаптационных резервов цереброваскулярной реактивности.

По результатам нашего исследования, латерализация дисгемии головного мозга и степень ее выраженности в большинстве случаев совпадали с локализацией ишемического очага (91,2%). При полушарных инсультах с признаками отека головного мозга церебральные нарушения кровотока были максимальными и сопровождалась парадоксальной реакцией гемодинамических компенсаторных механизмов, однако латерализации дисгемии соответственно очагу ишемии не наблюдалось. Особенности парадоксального перераспределения венозного кровотока при проведении пробы с вертикализацией описаны еще в 2010 году у 40% пациентов с рассеянным склерозом [27]. По данным дуплексного сканирования магистральных сосудов, установлена достоверная корреляция между нарушениями венозной и артериальной составляющих мозговой перфузии. Так, при прогрессировании венозной дисциркуляции происходит снижение артериального кровоснабжения головного мозга за счет повышения периферического сосудистого сопротивления (до $1,15 \pm 0,43$), систоло-диастолического отношения (до $1,79 \pm 0,69$) в артериях каротидного и вертебрально-базилярного бассейнов ($p = 0,048$).

Комплексная оценка церебрального кровообращения важна не только в остром периоде ишемического инсульта, но и при планировании оперативных вмешательств у пациентов со стенозом брахиоцефальных артерий, а также после каротидной эндартерэктомии. В исследовании И. Л. Буховец и соавт. (2016) авторы доказали, что отрицательная и парадоксальная реакции мозгового кровотока на пробу с гипоксией свидетельствуют об исчерпании функционального резерва в стеноз-зависимом бассейне и являются дополнительным показанием к каротидной эндартерэктомии [28]. И. В. Кунцевская и соавт. (2019) выявили статистически значимое увеличение скорости кровотока по вене Розенталя, свидетельствующее о нарушении венозного кровотока при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких [29].

Выводы

У всех пациентов в остром периоде ишемического инсульта выявлены нарушения церебральной венозной гемодинамики. Выраженность этих нарушений зависела от объема поражения вещества головного мозга. У больных с лакунарным инсультом отмечалось незначительное увеличение площадей и снижение линейных скоростей венозного кровотока по внутренним яремным, позвоночным венам, изменение качественных показателей при доплерографической оценке венозных сосудов.

У пациентов с ишемическим инсультом с вовлечением одной или двух долей одного полушария головного мозга отмечалось достоверное увеличение размеров площадей и значительное снижение скоростных показателей по внутренним яремным и позвоночным венам соответственно локализации ишемического очага.

При полушарных ишемических инсультах с признаками отека головного мозга церебральные нарушения кровотока были максимальными и сопровождалась парадоксальной реакцией гемодинамических компенсаторных механизмов, однако латерализации дисгемии соответственно очагу ишемии не наблюдалось.

Комплексная диагностика церебрального кровотока в остром периоде ишемического инсульта, в том числе венозной системы, будет способствовать своевременному выявлению данных нарушений и подбору наиболее эффективных схем лечения с целью предупреждения прогрессирования и улучшения прогноза у больных ишемическим инсультом.

Список литературы / References

- Zamboni P., Mandolesi A., Niglio T. et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency. *International Angiology* – Ferrara. 2010; April, Vol. 29 (2): 91–92.
- Шумилина М.В., Горбунова Е.В. Комплексная диагностика нарушений венозного оттока. *Клин. физиол. кровооб.* 2009; № 3, 21–29.
- Shumilina M. V., Gorbunova E. V. Complex diagnostics of cerebral vein disorders. *Clin Physiol. Circulat.* 2009; 3: 21–29.
- Boltze J., Ayata C. Challenges and controversies in translational stroke research an introduction. *Transl. Stroke Res.* 2016; Vol. 7: 355–357.
- Henninger N., Fisher M. Extending the time window for endovascular and pharmacological reperfusion. *Transl. Stroke Res.* 2016; Vol. 7: 284–293.
- Beyer S.E., Baumgarten L. von, Thierfelder K.M. et al. Predictive value of the velocity of collateral filling in patients with acute ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; Vol. 35 (2): 206–212.
- Bhaskar S., Bivard A., Parsons M. et al. Delay of late-venous phase cortical vein filling in acute ischemic stroke patients: associations with collateral status. *S. Bhaskar. J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017; Vol. 37: 671–682.
- Zhang S., Lai Y., Ding X. et al. Absent filling of ipsilateral superficial middle cerebral vein is associated with poor outcome after reperfusion therapy. *Stroke.* 2017; Vol. 48: 907–914.
- Zhu X., Liu M., Gong X. et al. Transcranial Color-Coded Sonography for the Detection of Cerebral Veins and Sinuses and Diagnosis of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Ultrasound Med Biol.* 2019; Vol. 45 (10): 2649–2657.
- Cho T.H., Nighoghossian N., Mikkelsen I.K. et al. Reperfusion within 6 hours outperforms recanalization in predicting penumbra salvage lesion growth, final infarct, and clinical outcome. *Stroke.* 2015; Vol. 46: 1582–1589.
- Hill R.A., Tong L., Yuan P. et al. Regional blood flow in the normal and ischemic brain is controlled by arteriolar smooth muscle cell contractility and not by capillary pericytes. *Neuron.* 2015; Vol. 87: 95–110.
- Ferro J.M., Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: An Update. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019; Vol. 19 (10): 74.
- Chen S., Chen Y., Xu L. et al. Venous system in acute brain injury: mechanisms of pathophysiological change and function. *Exp. Neurol.* 2015; Vol. 27: 4–10.
- Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; Vol. 372: 1019–1030.
- Van Sloten T.T. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2015; Vol. 53 (121): 30.
- Гоголева А.Г., Захаров В.В. Вопросы этиологии проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020; 12 (5): 84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91.
- Gogoleva A.G., Zakharov V.V. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020; 12 (5): 84–91. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91.
- Садырбекова Ш.Ж. Некоторые вопросы неинвазивной инструментальной диагностики дисциркуляторной энцефалопатии. *Символ науки.* 2017; 03 (2): 217–220.
- Sadyrbekova Sh. Zh. Some issues of non-invasive instrumental diagnosis of discirculatory encephalopathy. *Science Symbol.* 2017; 03 (2): 217–220.
- Liebeskind D.S., Feldmann E., Ann. N.Y. Imaging of cerebrovascular disorders: precision medicine and the collaterome. *Acad. Sci.* 2016; Vol. 1366 (1): 40–48.
- Boltze J., Wagner D.C., Barthel H. et al. Academic-industry collaborations in translational stroke research. *Transl. Stroke Res.* 2016; Vol. 7: 343–353.
- Robba C., Cardim D., Tajsic T. et al. Ultrasound non-invasive measurement of intracranial pressure in neurointensive care: A prospective observational study. *PLoS Med.* 2017; 14: 7: e1002356. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002356.
- Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., Орлов Е.А., Порубаева Э.Э., Попова Е.Ю. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018; 10 (4): 94–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100.
- Nikolenko V.N., Oganetsyan M.V., Yakho N.N., Orlov E.A., Porubayeva E.E., Popova E. Yu. The brain's glymphatic system: Physiological anatomy and clinical perspectives. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018; 10 (4): 94–100. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-94-100.
- Wu I.H., Sheng W.Y., Hu H.H. Jugular venous reflux could influence cerebral blood flow: a transcranial Doppler study. *Acta Neurol. Taiwan.* 2011; Vol. 20 (1): 15–21.
- Белова А.А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клинко-патогенетических вариантов гипертонической энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112 (6): 8–12.
- Belova L.A. The role of arteriovenous interrelations in the formation of clinical-pathogenic variants of hypertensive encephalopathy. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov.* 2012; 112 (6): 8–12.
- Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Даниялова Н.Д. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014; Т. 1: 89–94.
- Chukanova E.I., Chukanova A.S., Daniyalova N.D. Cerebral venous disorders: diagnosis, clinical features. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014; (1): 89–94.
- Гудкова В.В., Кимельфельд Е.И., Белов С.Е., Кольцова Е.А., Стаховская Л.В. Отек головного мозга: от истоков описания к современному пониманию процесса. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (2): 131–135. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200604.

- Gudkova V. V., Kimelfeld E. I., Belov S. E., Koltsova E. A., Stakhovskaya L. V. Cerebral edema: From the origins of the description to the modern understanding of the process. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 131–135. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200604.
25. Семенова Л. А., Лобзин С. В., Лунина М. Д. Клинико-ультразвуковая характеристика венозного кровотока у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при поражении вертебрально-базиллярного бассейна. Поленовские чтения. Материалы IX Всерос. науч.-практ. конф. СПб. 2012; 202. Semenova L. A., Lobzin S. V., Lunina M. D. Clinical and ultrasound characteristics of venous blood flow in patients with dyscirculatory encephalopathy with damage to the vertebrobasilar basin. *Polenov readings. Materials of the IX All-Russian scientific-practical conf.* SPb. 2012; 202.
26. Семенова Л. А., Лобзин С. В., Лунина М. Д. и соавт. Клинико-нейрофизиологические особенности нарушений церебральной венозной гемодинамики при дисциркуляторной энцефалопатии. Ежегодные Давиденковские чтения. Материалы Всерос. науч.-практ. конф. СПб. 2012; 45. Semenova L. A., Lobzin S. V., Lunina M. D. et al. Clinical and neurophysiological features of disorders of cerebral venous hemodynamics in dyscirculatory encephalopathy. *Annual Davidenko Readings. Materials of All-Russian scientific-practical conf.* SPb. 2012; 45.
27. Simka M., Kostecki J., Zaniewski M., Majewski E. et al. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *International Angiology*. 2010; Vol. 29 (2): 109–114.

28. Буховец И. А., Максимова А. С., Плотников М. П., Кузнецов М. С., Козлов Б. Н., Ворожцова И. Н., Усов В. Ю. Комплексная ультразвуковая оценка параметров артериального и венозного кровотока у пациентов со стенозом брахиоцефальных артерий до и после операции каротидной эндартерэктомии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016; 31 (3): 44–49. DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-3-44-49. Bukhovets I. A., Maksimova A. S., Plotnikov M. P., Kuznetsov M. S., Kozlov B. N., Vorozhtsova I. N., Ussov V. Yu. Quantification of arterial and venous blood flow parameters in patients with carotid atherosclerosis before and after carotid endarterectomy. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016; 31 (3): 44–49. (In Russ.) DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-3-44-49.
29. Кунцевская И. В. Особенности нарушения венозного кровотока головного мозга у больных с хронической обструктивной болезнью легких и его восстановительная терапия на этапе санаторно-курортного лечения. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2017; (1): 13–18. Kuntsevskaya I. V. Features of cerebral venous blood flow disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its rehabilitation therapy at the stage of sanatorium treatment. *Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2017; (1): 13–18.

Статья поступила / Received 25.01.22
Получена после рецензирования / Revised 27.01.22
Принята к публикации / Accepted 28.01.22

Сведения об авторах

Лобзин Владимир Юрьевич, д.м.н., проф., проф. кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова¹, с.н.с. научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы², проф. кафедры нервных болезней³. E-mail: vladimirllobzin@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3109-8795

Никифорова Любовь Геннадьевна, врач-невролог, врач функциональной диагностики отделения клинической нейрофизиологии⁴. E-mail: l_nikiforova@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8629-3649

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург
³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург
⁴ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Никифорова Любовь Геннадьевна. E-mail: l_nikiforova@inbox.ru

About authors

Lobzin Vladimir Yu., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov¹, senior researcher at Dept of Neuroinfections and Organic Pathology of Nervous System², professor at Dept of Nervous Diseases³. E-mail: vladimirllobzin@mail.ru ORCID: 0000-0003-3109-8795

Nikiforova Lubov G., neurologist, clinical neurophysiologist⁴. E-mail: l_nikiforova@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8629-3649

¹North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
²Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia
³Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia
⁴Saint-Petersburg Research Institute for Emergency Medicine n.a. I. I. Dzhaneldidze, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Nikiforova Lubov G. E-mail: l_nikiforova@inbox.ru

Для цитирования: Лобзин В. Ю., Никифорова Л. Г. Доплерографические особенности нарушений церебрального венозного кровотока в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский алфавит*. 2022; (1): 22–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-22-28>

For citation: Lobzin V. Yu., Nikiforova L. G. Dopplerographic features of venous cerebral blood flow disorders in acute period of ischemic stroke. *Medical alphabet*. 2022; (1): 22–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-22-28>






II Российская конференция
с международным участием

«Ревморерабилизация в XXI веке»

17-18 февраля 2022 г.



Н. В. Теплова



М. В. Путилина



Г. А. Червякова



В. В. Апокина



А. В. Никифорова

Сложности дифференциальной диагностики и современные подходы к терапии ревматической полимиалгии

Н. В. Теплова¹, М. В. Путилина¹, Г. А. Червякова¹, В. В. Апокина¹, А. В. Никифорова²

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

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

РЕЗЮМЕ

Ревматическая полимиалгия (РПМА) – это воспалительное заболевание костно-мышечной системы, которое редко диагностируется у пациентов старше 50 лет. РПМА характеризуется болью и продолжительной утренней скованностью в плечевом, тазовом поясе и шее. На сегодняшний день не существует единого клинического, лабораторного или инструментального признака, наличие которого позволило бы подтвердить диагноз. Основой метода лечения – пероральная терапия глюкокортикостероидами. К альтернативным вариантам лечения относятся стероидосберегающая терапия (метотрексат, тоцилизумаб). Для уменьшения болей возможно применение НПВП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматическая полимиалгия, глюкокортикостероиды, метотрексат, тоцилизумаб, НПВП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties in differential diagnosis and modern approaches to treatment of polymyalgia rheumatica

N. V. Teplova¹, M. V. Putilina¹, G. A. Chervyakova¹, V. V. Apokina¹, A. V. Nikiforova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

SUMMARY

Polymyalgia rheumatica (RPMA) is an inflammatory disease of the musculoskeletal system that is rarely diagnosed in patients over 50 years of age. RPMA is characterized by pain and prolonged morning stiffness in the shoulder, pelvic girdle, and neck. To date, there is no single clinical, laboratory or instrumental sign, the presence of which would confirm the diagnosis. The main method of treatment is oral therapy with glucocorticosteroids. Alternative treatment options include steroid-sparing therapy (methotrexate, tocilizumab). NSAIDs may be used to reduce pain.

KEY WORDS: polymyalgia rheumatica, glucocorticosteroids, methotrexate, tocilizumab, NSAIDs.

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

Введение

Ревматическая полимиалгия (РПМА) – системное воспалительное заболевание неясной этиологии, встречающееся у людей пожилого возраста (чаще женщин) с сопутствующей патологией (АГ, ЦВЗ) и характеризующееся болями и скованностью мышц плечевого и (или) тазового пояса, часто сочетающееся с височным артериитом [1–4]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 65 до 70–80 лет [3, 4]. Несмотря на то что РП встречается по всему миру, распространенность заболевания отличается в разных регионах. Наиболее высокая заболеваемость на 100 тысяч человек в возрасте 50 лет и старше наблюдается в скандинавских и северных европейских странах: в Дании – 68,00, в других Скандинавских странах – 58,70, в Италии – 12,70, в Японии – 1,47 [5, 6].

Этиология и патогенез

Этиологические факторы РПМА остаются неизвестными. Вероятно, главную роль в развитии заболевания

играют изменения иммунной системы при воздействии ряда факторов (инфекции, генетическая предрасположенность и т. д.) [6].

Инфекционные факторы (вирус или бактерии) могут вызывать активацию воспалительных процессов, чаще аутоиммунных, которые индуцируют проявления РПМА [7, 8]. Хотя рядом авторов была описана связь заболевания с эпидемиями, вызванными микоплазмами, парвовирусом В19, хламидиями, в более крупных исследованиях такая связь не была подтверждена [8, 9]. Аденовирус и респираторно-синцитиальный вирус могут быть пусковыми механизмами развития РПМА, особенно у пожилых людей [10]. Cimmino и соавт. обнаружили антитела к аденовирусу (ADV) и респираторно-синцитиальному вирусу (RSV) у пациентов с РПМА [11].

Генетические факторы. Доказана связь между заболеванием и специфическими полиморфизмами генов, связанных с иммунной регуляцией. Несколько аллелей

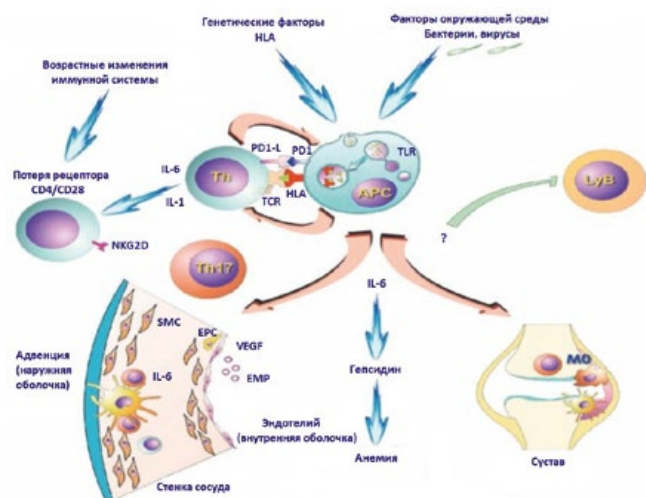


Рисунок 1. Патогенетические механизмы развития ревматической полимиалгии (перевод с англ.) [7]

Примечания: LyB – В-лимфоцит; TLR (toll-like receptor) – толл-подобный рецептор; APC (antigen-presenting cell) – антиген-презентирующая клетка; PD1 (programmed cell death protein-1) – белок запрограммированной гибели клеток – 1; PD1-L – лиганд белка запрограммированной гибели клеток; TCR (T-cell receptor) – Т-клеточный рецептор; Th17 – Т-хелпер 17; CD4/CD28 – кластер дифференцировки 4/28; NKG2D – рецептор естественных киллеров; IL-1, IL-6 – интерлейкины-1, -6; SMC (structural maintenance of chromosomes) – белок структурной поддержки хромосом; EPC (endothelial progenitor cell) – эндотелиальная клетка-предшественница; VEGF (vascular endothelial growth factor) – эндотелиальный фактор роста; EMP (enzymes and metabolic pathways) – ферментные и метаболические процессы; МО – моноцит.

HLA-DRB1 связаны с повышенной частотой воспаления в суставах, как это наблюдается при ревматоидном артрите [12]. Salvarani и соавт. сообщили о ассоциации между аллелями HLA-DRB1*04 и изолированной РПМА среди своих итальянских пациентов [13]. Gonzalez Gay и соавт. также предположили возможное влияние аллелей HLA-DRB1*04 на развитие более тяжелого течения РПМА за счет выраженного синовиального воспаления [14].

Патогенез РПМА. Активация врожденной и адаптивной иммунных систем в ответ на неизвестные триггеры окружающей среды является ключевым патогенетическим механизмом РПМА [15]. РПМА представляет собой антиген-опосредованную болезнь с локальной Т-клеточной и макрофагальной активацией с избыточной продукцией цитокинов, а именно ИЛ-1 и ИЛ-6, вызывающих системное воспаление с высоким острофазовым ответом [16–18]. ИЛ-6 активируют Т-хелперы (Th17). Th17 ассоциированы с аутоиммунными процессами [16]. Активированные Т-хелперы, такие как Th1, Th2 и Th17, обнаруживаются в синовиальной полости суставов при ревматоидном артрите [15]. Т-клетки проникают в артерии через *vasa vasorum* и взаимодействуют с дендритными клетками, которые, в свою очередь, регулируют активацию Т-клеток и макрофагов. Цитокины, продуцируемые Т-клетками, контролируют дифференциацию инфильтрирующих макрофагов [19]. У пациентов с различными хроническими воспалительными заболеваниями наблюдается значительная несоответствующая возрасту экспансия CD4⁺CD28[–] Т-клеток, что позволяет предположить, что эти клетки играют роль в их патогенезе. CD4⁺CD28[–] Т-клетки могут продуцировать большое количество провоспалительных цитокинов, таких как IFN-γ и TNF-α, а также

обладают цитотоксическим потенциалом, который может вызывать повреждение тканей и развитие патогенеза при многих воспалительных заболеваниях [15]. Воспаление возникает на уровне синовиальной оболочки и сумок, связанных с плечевым и тазобедренным поясами, где происходит распознавание неизвестного антигена дендритными клетками или макрофагами (рис. 1) [15]. В здоровой иммунной системе чрезмерная стимуляция регулируется с помощью отрицательных костимулирующих сигналов, которые снижают реактивность тканей. Белок запрограммированной гибели клеток – 1, также известный как PD-1 и CD279 (кластер дифференцировки 279), представляет собой рецептор клеточной поверхности, который играет важную роль в регуляции гомеостаза иммунной системы, подавляя воспалительную активность Т-клеток. PD-1 способствует апоптозу антигенспецифических Т-клеток в лимфатических узлах, одновременно уменьшая апоптоз регуляторных Т-клеток [19]. Под влиянием ИЛ-1, ИЛ-6 повышается концентрация эндотелиального фактора роста (VEGF). VEGF индуцирует ангиогенез, гиперплазию и пролиферацию интимы сосудов. Одновременно происходит изменение фенотипа В-клеток [7]. Оксидативный стресс, как патогенетический фактор, вызывает повреждение в средней оболочке артериальных сосудов, происходят быстрая гиперплазия и расширение интимы за счет изменения миофиibroбластов [20].

Клиническая картина

Ревматическая полимиалгия – заболевание суставов и периартикулярных структур – синовиальных сумок, сухожилий, энтезисов [21]. Заболевание чаще развивается остро. Симптоматика постепенно нарастает и через 26 недель достигает пика, при этом объективные изменения остаются незначительно выраженными. Возможно постепенное развитие со стертой клинической картиной, что значительно затрудняет своевременную диагностику [22]. Примерно в 50 % случаев первыми проявляются общие симптомы: снижение веса, слабость, субфебрильная температура, депрессия, потеря аппетита. У отдельных пациентов описаны, особенно после перенесенной вирусной инфекции, колебания АД [23]. Для полимиалгии характерно симметричное поражение. В дебюте заболевания возможно ассиметричное вовлечение суставов, но в течение нескольких дней поражение становится двусторонним [23].

Одним из основных клинических проявлений заболевания является выраженный болевой синдром в проксимальных группах мышц и параартикулярных мягких тканях плечевого и тазового пояса. Типичные жалобы: невозможность встать с кровати или стула, собрать волосы без посторонней помощи. Частота вовлечения плечевого пояса по ризомиелическому типу составляет около 95 % случаев – боль и скованность в мышцах шеи с распространением на ключицы, верхнюю половину грудной клетки [22, 23]. Реже возникают дистальные симптомы, связанные с вовлечением запястий и пястно-фаланговых суставов, изменением коленных суставов. Стопы вовлекаются крайне редко. Примерно у 15 % больных развивается синдром запястного канала (туннельная нейропатия срединного нерва) [24]. Еще реже (до 10 %)

встречается умеренно выраженный диффузный отек кистей со сгибательной контрактурой пальцев из-за ладонного фасцита и поражения сухожилий сгибателей пальцев, полностью купирующийся на фоне лечения ГКС. Субакромиальные/субдельтовидные бурситы возникают у 96 % лиц с РПМА, специфичность этого признака составляет 99,1 % [26].

Миалгический синдром имеет ряд особенностей: боль постоянная, ноющего, тянущего характера, сохраняется в ночное время, усиливается при перемене положения тела. При пальпации определяется умеренная мышечная болезненность, которая не коррелирует со степенью миалгии, описываемой пациентом [22].

Двигательная скованность возникает в утренние часы после пробуждения, а также после длительного ограничения подвижности (феномен «геля»), обычно длится час и более. Скованность в области шеи и нижней части спины может быть связана с наличием межпозвонковых бурситов и энтезитов многочисленных связок позвоночника [24]. Обычные двигательные задания пациенты выполняют с трудом из-за вовлечения суставов и периартикулярных структур, сохраняя при этом нормальную мышечную силу. Объем движений в плечевых суставах, шейном отделе позвоночника, тазобедренных суставах ограничен без развития мышечных атрофий и гипотрофий [23, 24]. Характерным для РПМА является ограничение активных движений в плечевых суставах при сохранении пассивных. Пациент не может поднять руки на более чем 90 градусов, при этом не выявляются объективные клинические признаки суставного отека. Для описания основных проявлений ревматической полимиалгии была предложена аббревиатура SECRET [25]:

- S – stiffness and pain – скованность и боли;
- E – elderly individuals – пожилой возраст больных;
- C – constitutional symptoms – общие конституциональные симптомы;
- R – arthritis (rheumatism) – артрит;
- E – elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) – повышенная СОЭ;
- T – temporal arteritis – височный артериит.

Диагностика

На сегодняшний день не существует единого клинического, лабораторного или инструментального признака, наличие которого позволило бы подтвердить диагноз РПМА. Диагностику проводят по совокупности проявлений болезни.

Современные классификационные критерии, разработанные экспертами Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги, наряду с клиническими и лабораторными представлены в *табл. 1* [26].

Облигатным признаком РПМА, встречающимся практически у каждого пациента в активной фазе заболевания, является значительное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) выше 30–40 мм/ч. Диагностически значимым повышением СРБ принято считать уровень более 6 мг/дл. Кроме того, наблюдается повышение других неспецифических показателей активности РПМА – уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, альфа-2-глобулинов, интерлейкина-6. Как правило, снижается уровень гемоглобина, но не ниже 90 г/л, анемия носит нормохромный, нормоцитарный характер [22, 25, 27]. Миозитспецифические ферменты демонстрируют нормальные значения (креатинфосфокиназа, миоглобин, альдолаза). Ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллированному пептиду. Антинуклеарные антитела негативны.

Основными инструментальными методами диагностики РП являются УЗИ, МРТ и ПЭТ-КТ с 18-дезокситетраглюкозой (18-ДФГ) суставов и околосуставных тканей. Для РПМА характерно наличие синовита плечевых суставов, теносиновитов бицепсов, субакромиальный и субдельтовидный бурсит; синовит тазобедренных суставов, подвздошно-поясничный бурсит и трохантерный бурсит; шейные и поясничные межпозвонковые бурситы периартикулярных тканей и височных артерий. КТ и МРТ показаны при атипичных симптомах (боль внизу спины или боль в ногах). При гистологическом исследовании синовиальной оболочки больных РПМА наблюдается слабо выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием макрофагов и CD4 Т-клеток [24, 25].

Таблица 1
Классификационные критерии ревматической полимиалгии EULAR/ACR (2015) [26]

Обязательные критерии		
- Возраст 50 лет или старше - Двусторонние ноющие боли в области плечевого пояса - Повышение уровня СОЭ и (или) СРБ		
Критерии	Подсчет при отсутствии данных УЗИ (0–6 баллов)	Подсчет при наличии данных УЗИ (0–8 баллов)
Утренняя скованность дольше 45 мин	2	2
Боль в тазобедренных суставах или ограничение их подвижности	1	1
Отсутствие РФ и АЦЦП	2	2
Отсутствие вовлечения других суставов	1	1
УЗ-критерии		
По крайней мере одно плечо с субдельтовидным бурситом, и (или) тендовагинитом бицепса, и (или) синовитом плечевого сустава (задний или подмышечный), синовит по крайней мере одного тазобедренного сустава и (или) трохантерный бурсит	–	1
Оба плеча с поддельтовидным бурситом, тендовагинитом бицепса или синовитом плечевого сустава	–	1
Подтверждение диагноза РПМА		
≥ 4 баллов при отсутствии данных УЗИ		
≥ 5 баллов при наличии данных УЗИ		

Таблица 2
Дифференциальная диагностика ревматической полимиалгии [27]

Воспалительные заболевания	
Заболевание	Отличительные признаки
Ревматоидный артрит, особенно пожилого возраста	Симметричный артрит, преимущественно дистальное вовлечение суставов. Лабораторно выявляются РФ+ (в пожилом возрасте может быть положительным при отсутствии заболевания), АЦПП+. Рентгенологически выявляются эрозии суставных поверхностей костей. С течением времени присоединяются внесуставные проявления
Поздние спондилоартриты (возраст 50 лет и старше)	Типично воспалительное поражение позвоночника. Боль и скованность внизу спины, анкилоз позвонков или сакроилеит на рентгенограмме и МРТ, периферический моно- или несимметричный олигоартрит. Возможны энтезиты пяточных костей, дактилиты и передние увеиты. Ассоциация с антигеном HLA B27
RS3PE-синдром (синдром подушкообразных кистей)	Симметричный дистальный синовит. Мягкий отек кистей или стоп, оставляющий ямку при надавливании пальцем. Редко регистрируется как самостоятельное заболевание, чаще сочетается с РА (особенно РАПВ), а также РПМА
Воспалительная миопатия	Клинически прогрессирующая выраженная мышечная слабость проксимальных мышц, высыпания. Высокие концентрации креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы. Характерные изменения при проведении игольчатой электромиографии
Микрокристаллическая артропатия (болезни депозитов пирофосфата кальция и гидроксиапатита)	Вовлекаются плечевые суставы, карпальные каналы, коленные суставы; выявляются рентгенологически и по УЗИ-исследованиям, кристаллы в синовиальной жидкости при поляризационной микроскопии. Основные клинические особенности: пожилой возраст установления диагноза, остеоартрит коленных суставов, кальцификация сухожилий и артрит голеностопного сустава
Другие заболевания соединительной ткани	Патологическая утомляемость, мультисистемность болезни, аутоантитела – характерные для конкретного заболевания (анти-дсДНК, снижение сывороточных концентраций С3- и С4-компонентов комплемента)
Невоспалительные заболевания	
Адгезивный капсулит, синдром вращательной манжеты плеча	Одностороннее поражение, околосуставная (локальная) болезненность. Ограничение активных движений при полном сохранении пассивных. Лабораторно выявляются воспалительные изменения
Дегенеративные болезни суставов, остеоартрит	Механические боли в суставах, СОЭ и концентрация СРБ обычно нормальные. Рентгенологически выявляются дегенеративные изменения
Фибромиалгия	Генерализованные костно-мышечные боли с распространением на грудную клетку, позвоночник, дистальные отделы конечностей. Невыраженное ограничение движения в суставах, не приводящее к нарушению самообслуживания. Характерны нарушение сна, психологические особенности (депрессия, тревожные расстройства), а также утомляемость, продолжительная боль, множественные триггерные зоны
Инфекционные заболевания	
Вирусная и бактериальная инфекция (бактериальный эндокардит, микобактериальная инфекция)	Особенности истории болезни. Лихорадка, потеря массы тела, шум в сердце. Миалгии носят генерализованный характер, не вызывая существенных ограничений движения. Лабораторно – лейкоцитоз, изменения в анализах мочи, положительные серологические исследования крови на вирусы, посев крови
Злокачественные заболевания	
Солитарные опухоли (почки, желудок, легкие, кишечник и др.)	Потеря массы тела, утомляемость, симптомы диффузной боли, не ограниченные плечевым или тазовым поясом. Зависимость оценки от симптомов, аномальные симптомы при физикальном исследовании. Возможно обнаружение новообразования при проведении инструментальной диагностики. Часто реакция со стороны периферических лимфоузлов. Лабораторно – повышение концентрации онкомаркеров
Миеломная болезнь	Потеря массы тела, утомляемость. Боль в области пораженных позвонков в пояснично-крестцовой области и грудной клетке, реже в длинных трубчатых костях. Патологические переломы, очаги деструкции или диффузного остеопороза на рентгенограммах. Лабораторно – гиперпротеинемия, гиперкальциемия, М-протеин
Другие заболевания	
Паркинсонизм	Постепенное начало; скованность, ригидность без болевого синдрома, шаркающая походка, тремор
Болезни щитовидной и паращитовидной желез	Типичные синдромы соответствующей эндокринопатии, повышенная или пониженная концентрация тиреотропного / парат-гормона, изменения со стороны кальций-фосфорного обмена, поведенческие особенности (депрессия, повышенная возбудимость)
Гиповитаминоз D	Нелокализованная миалгия, слабость преимущественно проксимальных отделов конечностей, склонность к падениям, вызванная остеомалацией. Лабораторно – повышение активности щелочной фосфатазы, снижение концентрации кальция, витамина D в сыворотке
Лекарственно-индуцированная миопатия (статины, колхицин, глюкокортикостероиды)	Отсутствие системных симптомов, улучшение после отмены препарата, повышение мышечных ферментов (преимущественно креатинфосфокиназы), положительные антитела к 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазе (анти HMG-CoA)
Стеноз позвоночного канала	Онемение, парестезии, мышечная слабость преимущественно нижних конечностей, нормальные уровни маркеров воспаления

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ревматической полимиалгии крайне сложна. Для окончательной постановки диагноза необходим скрининг выявления других нозологий (табл. 2) [27]. Особенно тщательно она должна проводиться у пожилых пациентов с коморбидным анамнезом (АГ, ОНМК, головокружениями неясного генеза, болезнью Паркинсона) [28, 29].

Терапия РПМА

Лечение пациентов с РПМ должен проводить врач-ревматолог с предварительной консультацией терапевта и невролога (для исключения дегенеративных заболеваний позвоночника). Для уменьшения болей, связанных с сопутствующим остеохондрозом, артритом, возможно применение НПВП,

которые дают хороший симптоматический (анальгетический) эффект, но не оказывают влияния на воспалительный процесс, обусловленный РПМ, и прогноз заболевания, могут вызывать тяжелые неблагоприятные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [4, 30–33].

Основой лечения РПМА является пероральная терапия глюкокортикоидами (ГКС). Лечение подразделяется на несколько основных этапов: начальную терапию ГКС (индукцию ремиссии), поддерживающую терапию (снижение суточной дозы) и период отмены ГКС [26]. Стратегия терапии ГКС представлена на рисунке 2 [32]. Рекомендуемая начальная доза преднизолона составляет 15 мг в день. Меньшие дозы (7,5–10,0 мг в день) могут быть рассмотрены для пациентов с меньшим ИМТ, более

легкими симптомами, неконтролируемым диабетом или риском серьезных побочных эффектов лекарств. Пациентам с большим индексом массы тела или тяжелыми симптомами следует рассмотреть дозы 20–25 мг в день. Быстрое улучшение симптомов при использовании низких доз преднизолона (менее 15 мг) считается достоверным диагностическим признаком РПМА. Однако этот ответ неспецифичен для ревматической полимиалгии, так как другие воспалительные артриты (например, ревматоидный артрит, остеоартрит, кристаллические артропатии) также могут позитивно реагировать на низкие дозы глюкокортикостероидов. Уровни СОЭ и СРБ обычно нормализуются в течение 2–4 недель после начала лечения, что коррелирует с улучшением клинической картины. Дозу глюкокортикоидов, контролирующую симптомы, обычно поддерживают в течение 2–4 недель после исчезновения боли и скованности. Затем дозу снижают каждые 2–4 недели по переносимости до минимальной поддерживающей дозы. Снижение дозы 10 мг следует замедлить до 1 мг каждые 1–2 месяца. Типичное лечение длится 1–2 года. Снижение дозы стероидов до исчезновения симптомов или слишком быстро после исчезновения симптомов может привести к более высокому уровню рецидивов и снижению вероятности стойкой ремиссии после прекращения лечения. [2, 31]. Если в течение 1–2 недель после начала терапии нет клинико-лабораторного ответа, следует повысить уровень преднизолона или рассматривать альтернативные диагнозы. При повторном подтверждении РПМА следует рассматривать парентеральное введение или прием ГКС два раза в день. Разделять дозу препарата на несколько приемов следует в случае выраженного интенсивного болевого синдрома в ночное время суток.

К альтернативным вариантам лечения относится стероидосберегающая терапия. Возможно раннее назначения метотрексата (МТ) в дополнение к терапии ГКС, особенно у больных с высоким риском рецидива, а также у лиц с коморбидной патологией, у пациентов, находящихся в ремиссии, но не даю-

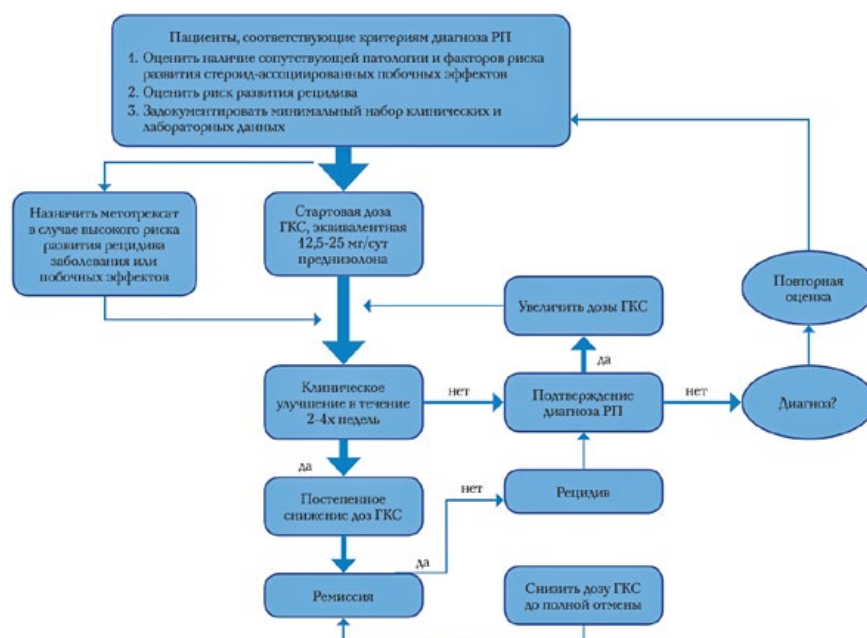


Рисунок 2. Алгоритм лечения ревматической полимиалгии согласно рекомендациям EULAR/ACR 2015 [32]

щих желаемого ответа на терапию ГКС. Целью использования метотрексата является уменьшение продолжительности приема и кумулятивной дозы ГКС, а также снижение риска нежелательных реакций, обусловленных приемом последних. Рекомендуемая доза МТ составляет 7,5–10,0 мг в неделю для перорального приема [2, 31]. Другие препараты иммуносупрессивного действия (например, азатиоприн) и ингибиторы фактора некроза опухоли альфа не показали своей эффективности.

ИЛ-6 играет важную роль в поддержании активности болезни при РПМА, поэтому блокаторы ИЛ-6 были изучены в качестве альтернативного лечения с многообещающими результатами. В последние годы продемонстрирована эффективность тоцилизумаба (ТЦЗ) при РПМ и ГКА [2, 32]. Показаниями для назначения ТЦЗ (стандартной дозы 8 мг/кг в месяц) были резистентность к ГКС (необходимость приема высокой дозы для поддержания ремиссии) или сопутствующие заболевания, которые ограничивали возможность адекватной терапии ГКС. В исследованиях в течение 1–3 месяцев терапии был выраженный клинико-лабораторный эффект, позволяющий уменьшить дозу ГКС. Имеются также данные о сохранении ремиссии после отмены ТЦЗ [18, 27]. Тем не менее плохо изучены риски длительного применения ТЦЗ, включая возможное увеличение риска инфекций и сердечно-сосудистых осложнений, поэтому сформулированы четкие показания к назначению тоцилизумаба [2]:

- 1) как препарата первой линии в комбинации с ГКС у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями для быстрого снижения дозы стероидов;
- 2) как препарата второй линии у пациентов, которые нуждаются в комбинированной терапии, для достижения стероидосберегающего эффекта, а также при рефрактерности к метотрексату, плохой переносимости этого препарата или высоком риске развития нежелательных реакций;
- 3) в качестве препарата второй линии при частом рецидивировании иммуновоспалительного процесса на фоне снижения дозы ГКС [2, 31, 32].

Заключение

РПМ – заболевание, не имеющее специфических диагностических маркеров, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику и своевременную терапию. Дальнейшее изучение этиологических факторов, особенно генетических, использование методов фармакогенетики заболевания позволит своевременно выявлять и проводить специфическую терапию данного заболевания.

Список литературы / References

- González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *Lancet* 2017; 390: 1700–12.
- В.Н. Коваленко, И.Ю. Головач, О.П. Борткевич. Практические акценты диагностики и лечения ревматической полимиалгии. 27.12.2019. Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія» № 5 (66), 2019. Інтернет-портал <https://www.health-ua.com/article/45290-prakticheskie-akcenty-dagnostiki-ilecheniya-revmaticheskoy-polimialgii> V.N. Kovalenko, I. Yu. Golovach, O.P. Bortkevich. Practical accents in the diagnosis and treatment of polymyalgia rheumatica. 12/27/2019. Thematic issue 'Cardiology, Rheumatology, Cardiosurgery' No. 5 (66), 2019. Internet portal <https://www.health-ua.com/article/45290-prakticheskie-akcenty-dagnostiki-ilecheniya-revmaticheskoy-polimialgii>
- González-Gay MA, Vazquez-Rodríguez TR, Lopez-Díaz MJ, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 1454–61.
- Путилина М.В., Солдатов М.А. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач.* 2006; 5: 29–34. Putilina M.V., Soldatov M.A. Cerebral strokes in old age. Features of the clinical picture, course, treatment. *Doctor.* 2006; 5: 29–34.
- Ughi N., Sebastiani G., Gerli R., Salvarani C., Parisi S., Ariani A., Prevete I., Manara M., Rumi F., Scirè C., & Bortoluzzi A. (2020). The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*, 72 (1), 1–15. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2020.1268>.
- Salvarani C., Cantini F., Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet.* 2008; 372 (9634): 234–45. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61077-6.
- Дорохов Г.Ю., Гордиенко А.В., Маковеева О.В., Барсуков А.В. Ревматическая полимиалгия: особенности клинической картины и диагностики. *Вест. рос. военно-медицинской академии*; 2017. 2 (58): 213–217. Dorokhov G. Yu., Gordienko A. V., Makoveeva O. V., Barsukov A. V. Polymyalgia rheumatica: features of the clinical picture and diagnosis; *West. grew up military medical academy*; 2017. 2 (58): 213–217.
- Guggino G., Ferrante A., Macaluso F., Triolo G., Ciccio F. Pathogenesis of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 2018; 70 (1): 10–17. Published 2018 Mar 27. DOI: 10.4081/reumatismo.2018.1048.
- Elling P., Olsson A.T., Elling H. Synchronous variations in the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in Danish countries. Association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Ugeskrift Laeger.* 1997; 159: 4123–8.
- Drago F., Ciccarese G., Agnoletti A.F., et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema associated with parvovirus B19 infection: two new cases and review of the comorbidities. *Int J Dermatol.* 2015; 54: 389–93.
- Cimmino M.A., Caporali R., Montecucco C.M., et al. A seasonal pattern in the onset of polymyalgia rheumatica. *Annals Rheum Dis.* 1990; 49: 521–3.
- Kampstra A.S.B., Toes R.E.M. HLA class II and rheumatoid arthritis: the bumpy road of revelation. *Immunogenetics.* 2017; 69 (8–9): 597–603. DOI: 10.1007/s00251-017-0987-5.
- Salvarani C., Cantini F., Olivieri I. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18 (4 Suppl 20): S51–S52.
- González-Gay M.A., García-Porrua C., Salvarani C., et al. Polymyalgia manifestations in different conditions mimicking polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18: 755–9.
- Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*; 2012. 7: 24–28. Putilina M.V. The role of endothelial dysfunction in cerebrovascular diseases. *Doctor*; 2012. 7: 24–28.
- Dejaco C., Duftner C., Buttgerit F., et al. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology.* 2017; 56: 506–15.
- Dejaco C., Duftner C., Al-Massad J., et al. NK-G2D stimulated T-cell autoreactivity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Annals Rheum Dis.* 2013; 72: 1852–9.
- Buttgerit F., Dejaco C., Matteson E.L., Dasqupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA*; 2016. V. 315 (22): 2442–2458.
- Lee GH, Lee WW. Unusual CD4+CD28- T Cells and Their Pathogenic Role in Chronic Inflammatory Disorders. *Immune Netw.* 2016; 16 (6): 322–329. DOI: 10.4101/in.2016.16.6.322doi:10.1186/ar3140.
- Коваленко В.М., Борткевич О.П., Головач И.Ю. Практические акценты диагностики и лечения ревматической полимиалгии. *Здоров'я України. Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія*; 2019. 5 (66): 25–27. V.M. Kovalenko, O.P. Bortkevich, and I. Yu. Golovach. Practical accents in the diagnosis and treatment of polymyalgia rheumatica. *Health of Ukraine. Cardiology, rheumatology, cardiosurgery*; 2019. 5 (66): 25–27.
- Mahmood S.B., Nelson E., Padniewski J., & Nasr R. (2020). Polymyalgia rheumatica: An updated review. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87 (9), 549–556.
- Башкова И.Б., Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И. Ревматическая полимиалгия. *Медицинский альманах*; 2018. 1 (52): 142–146. Bashkova I.B., Tarasova L.V., Busalaeva E.I. Polymyalgia rheumatica. *Medical Almanac*; 2018. 1 (52): 142–146.
- Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов Валсартан (Диован) в клинической практике. *РМЖ.* 2005; 14: 944. Teplova N.V., Evsikov E.M. Angiotensin receptor blocker Valsartan (Diovan) in clinical practice. *RMJ.* 2005; 14: 944.
- Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Савушкина Н.М., Гордеев А.В. Ревматическая полимиалгия. *Научно-практическая ревматология*; 2018. 56 (2): 215–227. Satybaldyev A.M., Demidova N.V., Savushkina N.M., Gordeev A.V. Polymyalgia rheumatica. *Scientific and Practical Rheumatology*; 2018. 56 (2): 215–227.
- Сатыбалдыев А.М. Эволюция диагностики ревматической полимиалгии. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (6): 693–698. Satybaldyev A.M. Evolution of the diagnosis of polymyalgia rheumatica. *Scientific and Practical Rheumatology.* 2019; 57 (6): 693–698.
- Головач И.Ю. Основные принципы новых диагностических критериев (2012) и рекомендации ACR/EULAR'2015 по менеджменту и лечению ревматической полимиалгии. *Український ревматологічний журнал*; 2016. 2 (64): 3–7. Golovach I. Yu. Basic principles of the new diagnostic criteria (2012) and ACR/EULAR'2015 guidelines for the management and treatment of polymyalgia rheumatica. *Ukrainian Rheumatological Journal*; 2016. 2 (64): 3–7.
- Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. Ревматическая полимиалгия: редко диагностируемое, но нередко встречающееся заболевание. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2017; 25 (1): 48–52. Bashkova I.B., Busalaeva E.I. Polymyalgia rheumatica: a rarely diagnosed but common disease. *breast cancer. RMJ. Medical review.* 2017; 25 (1): 48–52.
- Теплова Н.В., Люсов В.Н., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Шарипов Р.А. Нефрогенные факторы формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией: Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 6 (11): 590–594. Teplova N.V., Lyusov V.N., Oganov R.G., Evsikov E.M., Sharipov R.A. Nephrogenic factors of resistance formation to antihypertensive therapy in patients with primary arterial hypertension; *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015; 6 (11): 590–594.
- Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы («ЛОБУС») (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (5): 33–38. Putilina M.V., Baranova O.A. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program GLOBUS (determination of the prevalence of dizziness and assessment of therapy regimens at the outpatient level). *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov.* 2014; 114 (5): 33–38.
- Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело.* 2019; 4: 7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-201912152.
- Путлина М.В., Теплова Н.В. Medicinal safety as a priority area of domestic medicine. *General Medicine.* 2019; 4: 7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152.
- Vatutin N.T., Smirnova A.S., Taradin G.G., Elkhaitab M.A. Review of guidelines for the treatment of polymyalgia rheumatica [EULAR/ACR2015]. *Archive of internal medicine.* 2016; 6 (1): 3–5.
- Dejaco C., Singh Y.P., Perel P., et al. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (10): 2569–2580. DOI: 10.1002/art.39333.
- Путилина М.В., Теплова Н.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимова М.Ю., Прокófьева Ю.С. Двигательные расстройства у пациентов пожилого возраста с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата (локомоторным синдромом). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (2): 130–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-130-136. Putilina M.V., Teplova N.V., Gromova O.A., Torshin I. Yu., Maksimova M. Yu., Prokofieva Yu.S. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. Motor dysfunction in elderly patients with chronic musculo-skeletal system diseases (locomotive syndrome) 2021; 13 (2): 130–136. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-130-136.

Статья поступила / Received 20.01.22

Получена после рецензирования / Revised 25.01.22

Принята к публикации / Accepted 26.01.22

Сведения об авторах

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета¹. E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., проф., проф. кафедры клинической фармакологии лечебного факультета¹. E-mail: profput@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8655-8501

Червякова Галина Александровна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета¹. ORCID: 0000-0002-6201-9669

Апокина Валерия Витальевна, ординатор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета¹

Никифорова Алина Викторовна, ординатор кафедры ревматологии²

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

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

Автор для переписки: Теплова Наталья Вадимовна. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

About authors

Teplova Natalya V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine¹. E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Putilina Marina V., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine¹. E-mail: profput@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8655-8501

Chervyakova Galina A., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine¹. ORCID: 0000-0002-6201-9669

Apokina Valeria V., intern of Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine¹

Nikiforova Alina V., resident of Dept of Rheumatology²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

Corresponding author: Teplova Natalya V. E-mail: teplova.nv@yandex.ru

For citation: Teplova N.V., Putilina M.V., Chervyakova G.A., Apokina V.V., Nikiforova A.V. Difficulties in differential diagnosis and modern approaches to treatment of polymyalgia rheumatica. *Medical alphabet.* 2022; (1): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-29-34>



Слюнотечение при болезни Паркинсона и подходы к его коррекции



Ф. А. Аббасов



М. М. Юсупова



Е. В. Бриль

Ф. А. Аббасов¹, М. М. Юсупова¹, Е. В. Бриль^{1,2}

¹Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

²Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Слюнотечение является распространенным немоторным симптомом болезни Паркинсона, с которым сталкиваются около половины пациентов на различных стадиях заболевания. Слюнотечение может значительно снижать качество жизни и быть источником аспирации. В данной статье отражены особенности возникновения данного симптома при болезни Паркинсона, его распространенность, а также особенности диагностики и современные методики лечения, включая применение препаратов ботулотоксина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, слюнотечение, дисфагия, слюнные железы, ботулинотерапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drooling in Parkinson's disease and current treatment options

F. A. Abbasov¹, M. M. Yusupova¹, E. V. Bril^{1,2}

¹Federal Neurological Centre for Extrapyraxidal Diseases and Mental Health of the State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A. I. Burnazyan, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Drooling is a common non-motor symptom of Parkinson's disease, affecting about half of patients at different stages of the disease. Drooling can significantly reduce quality of life and be a source of aspiration. This article reviews features and prevalence of this symptom in Parkinson's disease, as well as its assessment and current treatment options, including botulinum toxin therapy.

KEY WORDS: Parkinson's disease, nonmotor symptoms, drooling, dysphagia, salivary glands, botulinum toxin therapy.

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

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности возраст-зависимым нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. По данным эпидемиологических исследований, БП затрагивает 1–2 % населения старше 65 лет и 3–5 % людей старше 85 лет [1]. Клиническая картина БП представлена моторными симптомами (тремор, брадикинезия, ригидность, постоуральная неустойчивость) в сочетании с немоторными проявлениями [2].

Присутствие немоторных симптомов (НМС) в клинической картине заболевания было впервые отмечено еще Джеймсом Паркинсоном, который описал у пациентов нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз, депрессию и тревожность, вегетативную дисфункцию и когнитивные нарушения [3]. Тем не менее в течение длительного времени БП рассматривалась исключительно как заболевание, связанное с дефицитом дофамина, а внимание врачей-клиницистов и исследователей в первую

очередь было направлено на лечение и изучение моторных симптомов. Только к началу XXI века БП стала рассматриваться как мультисистемное заболевание головного мозга с поражением различных недофаминергических нейромедиаторных систем, что приводит к разнообразным НМС [4]. НМС могут возникать на любой стадии заболевания [5].

НМС при БП представляют собой гетерогенную группу симптомов, которые могут быть связаны как с дефицитом дофамина или других нейромедиаторов, так и с приемом противопаркинсонической терапии, с флуктуациями либо наличием генетически обусловленных причин возникновения [6].

Одним из распространенных при БП немоторных нарушений является слюнотечение. Частота встречаемости слюнотечения при БП варьирует от 10 до 84 % [7–11]. Такой разброс отражает различия в методиках оценки этого симптома, а также гетерогенность исследуемых групп

пациентов с БП. По данным систематического обзора J. G. Kalf *et al*, совокупная распространенность слюноотечения у пациентов БП составляет около 56 %, что подтверждается и более поздними исследованиями [12–14].

Слюнотечение (сиалорея) – это непроизвольное подтекание слюны из ротовой полости [15]. Слюнотечение является нормальным явлением для детей в возрасте от 15 до 36 месяцев, после чего формируется навык контроля за секретом слюнных желез. С возраста 4 лет слюнотечение расценивается как патологическое [16]. Слюнотечение может развиваться вследствие гиперсаливации (повышенной продукции слюны) либо вследствие нарушения удаления секретов полости рта.

Нормальная работа слюнных желез

Большая часть слюны выделяется тремя парами крупных слюнных желез: околоушными, подчелюстными и подъязычными. В среднем за сутки выделяется 1,0–1,5 л слюны, которая необходима для различных функций (смачивание пищи и пищевого комка, участие в пищеварении, поддержание иммунитета и гомеостаза ротовой полости, поддержание здоровья зубов). В покое слюна выделяется со скоростью 0,3 мл/мин, а при стимуляции (вкусовой или обонятельной) скорость слюноотделения может возрастать до 7 мл/мин [17]. При этом в покое около $\frac{2}{3}$ слюны выделяется подчелюстными и подъязычными слюнными железами, а при стимуляции $\frac{2}{3}$ слюны вырабатывается околоушными железами за счет выраженного повышения их активности [18].

Саливация контролируется как симпатической, так и парасимпатической нервной системой. Увеличению саливации способствует работа парасимпатической нервной системы. Парасимпатическая иннервация околоушной слюнной железы происходит через языкоглоточный нерв, а иннервация подъязычной и подчелюстной железы – через лицевой нерв.

Процесс удаления слюны из полости рта зависит от адекватных механизмов глотания, что требует скоординированной работы мимических и жевательных мышц, мышц языка, а также мышц глотки и пищевода.

Акт глотания состоит из трех фаз: ротовой, глоточной и пищеводной. Ротовая фаза является произвольной, а глоточная и пищеводная – непроизвольными. Функцией ротовой и глоточной фаз является перемещение пищевого комка в пищевод, а также закрытие дыхательных путей с целью защиты их от аспирации, часто их объединяют в одну фазу – ротоглоточную, в которой выделяют произвольный и непроизвольный компоненты. У пациентов с неврологическими заболеваниями, включая БП, наиболее часто нарушается ротоглоточный этап глотания [18].

Распространенность и последствия слюнотечения при болезни Паркинсона

Исходя из литературных данных можно выделить несколько факторов, ассоциированных со слюнотечением при БП [10, 12, 13, 14]. К факторам, которые могут быть ассоциированы с большей частотой встречаемости слюнотечения, относят длительность течения заболевания и более высокую стадию по шкале Hoehn-Yahr [10, 13], поздний дебют БП [10, 13], возраст пациента [10, 13],

большую выраженность дизартрии и дисфагии [13, 14], больший суммарный балл по III части шкалы UPDRS (унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений (*англ.* the Movement Disorder Society – Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [14, 19], большую суммарную суточную дозу леводопы [10, 14], а также наличие когнитивных нарушений [20, 21].

В настоящий момент дисфагия считается наиболее значимым фактором риска развития слюнотечения [13, 22–24]. Однако, по данным исследования J. C. Nienstedt *et al.*, при БП слюнотечение встречается чаще у пациентов с тяжелой дисфагией, но в то же время не является предиктором дисфагии (слюнотечение отсутствовало у 39 % пациентов с тяжелой дисфагией, в то время как у 41 % с тяжелым слюнотечением не было признаков дисфагии). Чувствительность слюнотечения, как предиктора обнаружения наличия дисфагии, по данным фиброларингоскопии (ФЛС), составляла 61 %, специфичность – 58 %. Сильной стороной данного исследования является то, что дисфагия оценивалась как объективно, при помощи ФЛС, так и субъективно, при помощи опросников [20].

Интересно отметить, что в исследовании M. J. Eadie *et al.*, которое проводилось в долеводопную эру, слюнотечение отмечалось у 86 % пациентов БП с дисфагией и только у 44 % пациентов без дисфагии [25]. Эти данные показывают, с одной стороны, большую распространенность слюнотечения при нарушенном глотании, а с другой – что адекватная противопаркинсоническая терапия положительно влияет либо на саливацию, либо на дисфагию.

Несмотря на то что большая часть факторов риска предполагает большую продолжительность заболевания и большую выраженность моторных и немоторных симптомов, частота встречаемости слюнотечения у пациентов *de novo*, которые никогда не получали противопаркинсоническую терапию, может достигать 19,4–23,3 % [13].

Важно понимать, что слюнотечение не является лишь косметическим дефектом: оно может негативно влиять как на физическое, так и социальное благополучие [10]. Большинство осложнений хронической сиалореи являются локальными – периоральный дерматит, галитоз, избыточный бактериальный рост в полости рта, однако слюнотечение также может способствовать развитию респираторных инфекций вследствие аспирации слюны [26]. Слюнотечение сказывается и на психоэмоциональном состоянии пациентов, у которых на фоне этого симптома отмечается низкое качество жизни вследствие высокой выраженности аффективных нарушений и социального дискомфорта [27]. Слюнотечение также увеличивает нагрузку на ухаживающих лиц [28].

Особенности слюнотечения при болезни Паркинсона

Точные механизмы развития слюнотечения при болезни Паркинсона остаются неизвестными. Накопление слюны в ротовой полости при БП не связано с гиперсаливацией, что подтверждается исследованиями функции слюнных желез (сиалометрией), в которых показана нормальная или даже сниженная секреция слюны у пациентов [29, 30]. Дефицит дофамина – одно из возможных объяснений пони-

женного слюноотделения у пациентов с БП: в исследованиях на крысиных моделях БП показано, что стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к секреции слюны. Поражения стриатума, паллидума или их путей могут значительно влиять на секрецию слюны [31]. На фоне нормального или пониженного слюноотделения у пациентов с БП отмечается значительное увеличение скорости выделения слюны в ответ на стимуляцию по сравнению с группой контроля, что также может способствовать развитию слюнотечения [32].

Нарушение глотания является другим фактором, способствующим развитию слюнотечения. Вероятно, у большинства пациентов с БП нет значительных нарушений рефлекторной фарингеальной фазы глотания. Вместе с тем было показано, что частота произвольного глотания имеет решающее значение для возникновения слюнотечения [20]. Встречаемость и выраженность слюнотечения выше у пациентов с когнитивными нарушениями [21]. Снижение частоты произвольных глотательных движений или произвольного глотания коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений, которые влияют на исполнительные лобные функции, связанные с произвольным глотанием, не затрагивая рефлекторные стволовые механизмы. Дисфагия также может быть результатом брадикинезии орофарингеальной, мимической и жевательной мускулатуры; а также плохого двигательного контроля над мышцами языка. Дисфагия является фактором риска развития слюнотечения, хотя, как было указано выше, не является его предиктором [10]. Пациенты с критической дисфагией чаще испытывают слюнотечение по сравнению с пациентами с легкой дисфагией [20].

У пациентов с длительно текущей БП отмечается снижение максимального давления языка по сравнению с пациентами с легкими или умеренно выраженными симптомами. Время прохождения пищевого комка через ротоглотку отрицательно коррелирует со скоростью движения языка [33].

Нарушение моторики верхних отделов пищевода также может вызывать дисфагию и слюнотечение, однако этот фактор не может быть



Рисунок 1. Факторы, влияющие на развитие слюнотечения при БП

единственной причиной дисфагии [34]. Кроме того, тяжелая гипомимия с непроизвольным открыванием рта и нарушением положения головы и шеи с формированием флексорной установки может вызывать слюнотечение у пациентов из-за снижения способности удерживать слюну в ротовой полости [35].

Следует отметить и ятрогенные факторы, влияющие на секрецию слюны. Многие лекарственные препараты, применяемые при болезни Паркинсона, потенциально могут вызывать гиперсаливацию, особенно при применении в высоких дозировках. Наиболее выраженная гиперсаливация отмечается при использовании клозапина: до 1/3 пациентов, получающих высокие дозы клозапина, сталкиваются с развитием слюнотечения, однако большинство данных получено из наблюдений над пациентами, страдающими психиатрическими заболеваниями, при которых используются большие дозировки клозапина, чем при БП [36].

К другим препаратам, которые потенциально могут вызывать гиперсаливацию, относят ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин), нейролептики, а также бензодиазепины, которые также могут негативно влиять на глотание в связи с седативным эффектом, что опосредованно усиливает слюнотечение. Лекарственные препараты, раздражающие пищевод (тетрациклин, доксициклин, препараты железа, НПВС и другие), также могут вызывать гиперсаливацию [37].

Существуют данные и по влиянию отдельных противопаркинсонических препаратов на саливацию. Прамипексол не влияет на саливацию [38], ропинирол иногда может вызывать гиперсаливацию [39]. На фоне приема препаратов леводопы отмечено снижение саливации [40].

Считается, что глубокая стимуляция головного мозга не влияет на глотание, а также не имеет положительного влияния на слюнотечение [10].

Факторы, влияющие на развитие слюнотечения при БП приведены на рисунке 1.

Слюнотечение может быть дневным и ночным, при котором отмечается подтекание слюны из ротовой полости во сне – симптом «мокрой подушки». На выраженность ночного слюнотечения могут влиять положение во сне и носовое, ротовое дыхание. В исследовании J. G. Kalf *et al.* оценивалась распространенность дневного и ночного слюнотечения у пациентов с БП и было отмечено, что слюнотечение в дневные часы обычно развивается в среднем спустя 3 года после появления ощущения накопления слюны в ротовой полости или появления ночной саливации [41].

Это согласуется с данными исследования S. M. Fereshtehnejad *et al.*, в котором при наблюдении за пациентами с БП в течение 4 лет встречаемость слюнотечения выросла с 11,7 до 55,3%, однако тяжесть слюнотечения не увеличивалась за период наблюдения [42]. К факторам, влияющим на тяжесть слюнотечения, относят возраст и балл по MMSE (краткая шкала оценки психического статуса, *англ.* Mini-Mental State Examination), но не длительность заболевания и суточный эквивалент дозы леводопы [13].

Тяжесть слюнотечения	Баллы
Сухо (никогда нет слюнотечения)	1
Легкое (только влажные губы)	2
Умеренное (влажные губы и подбородок)	3
Выраженное (одежда становится влажной)	4
Обильное (одежда, руки, предметы становятся мокрыми)	5
Частота слюнотечения	Баллы
Никогда не бывает слюнотечения	1
Слюна течет время от времени	2
Частое слюнотечение	3
Постоянное слюнотечение	4

Рисунок 2. Шкала частоты и тяжести слюнотечения (DFSS)

Изучалась также связь слюнотечения с моторными флуктуациями на фоне приема препаратов леводопы [43]. Патогенез немоторных флуктуаций изучен хуже, чем моторных, но известно, что до 60% пациентов с БП с моторными флуктуациями могут испытывать также немоторные флуктуации. У пациентов со слюнотечением чаще встречаются как моторные, так и немоторные флуктуации [14]. Немоторные симптомы (особенно сенсорные и вегетативные) чаще отмечаются в периоде выключения [43]. Частоты флуктуаций слюнотечения на фоне действия препаратов леводопы варьирует от 4 до 36% [44, 45].

Диагностика слюнотечения и оценка динамики

Существуют различные методы оценки слюнотечения, которые делятся на объективные (измерение количества выделяемой слюны), а также субъективные (валидированные опросники и шкалы).

Объективная оценка имеет преимущества, поскольку позволяет более точно измерить выраженность слюнотечения и его уменьшение в ответ на лечение, однако является более трудоемкой и реже используется в клинической практике. К методам объективной оценки относят радиоизотопное сканирование слюнных желез, взвешивание количества выделяемой слюны при помощи стоматологических ватных валиков, а также подсчет использованных бумажных платочков для вытирания слюны с лица в течение дня [10].

Существует большое количество шкал и опросников для субъективной оценки слюнотечения, к наиболее распространенным относят опросник немоторных симптомов БП (*англ.* Non-Motor Symptoms Questionnaire for PD), шкалу оценки оральных моторных нарушений при БП (*англ.* the Rabboud Oral Motor Inventory for PD), клиническую шкалу оценки сialореи при БП (*англ.* the Sialorrhea Clinical Scale for PD), а также DFSS (шкала тяжести и частоты слюнотечения, *англ.* Drooling Severity and Frequency Scale) [10].

DFSS является наиболее часто используемой шкалой для оценки слюнотечения любого генеза; при изменении балла по этой шкале по меньшей мере на 2 лечение считается успешным (*рис.* 2) [46].

Подходы к коррекции слюнотечения

Несмотря на то что слюнотечение при БП не связано с гиперпродукцией слюны, основные подходы к лечению данного симптома направлены на снижение функции слюнных желез. Методики коррекции слюнотечения при БП включают отмену препаратов, способных вызывать гиперсаливацию, оптимизацию противопаркинсонической терапии, немедикаментозное лечение, назначение медикаментозной терапии, использование малоинвазивных методик, оперативных вмешательств и радиотерапии [10, 16]. Следует отметить, что радиотерапия и оперативные вмешательства применяются при тяжелой и резистентной к менее инвазивным методам лечения сialорее.

К немедикаментозному лечению слюнотечения относят разнообразные методики, направленные на улучшения акта глотания. К ним относят применение жевательной резинки, когнитивно-поведенческую терапию, логопедическую коррекцию, а также ношение зубных протезов для улучшения окклюзии зубов [47]. Также используют шейные воротники для уменьшения флексорного положения головы и шеи [10].

В настоящий момент нет достоверных данных о том, что немедикаментозное лечение эффективно для долгосрочного контроля слюнотечения у пациентов, страдающих неврологическими заболеваниями. Однако оно может быть использовано в дополнение к медикаментозной терапии [47].

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия включает применение антихолинергических препаратов или препаратов, обладающих антихолинергическим эффектом [47]. Действие данной группы препаратов связано с блокированием рецепторов ацетилхолина и, таким образом, подавлением парасимпатических влияний на слюнные железы и является частым побочным эффектом данной группы препаратов. Уменьшение продукции слюны приводит к меньшим трудностям в ее удалении из ротовой полости в условиях брадикинезии и других оральных двигательных нарушений.

Медикаментозные препараты могут назначаться перорально, внутривенно, внутримышечно, чрескожно или сублингвально. Используемые, по данным литературы, антихолинергические препараты приведены в *таблице* [47, 18].

Антихолинергические препараты обладают системным действием, что может приводить к множественным побочным эффектам, к которым особенно склонны чувствительные пациенты с нейродегенеративными заболеваниями [47]. Известно, что применение данной группы препаратов может приводить к зрительным нарушениям, запорам, задержке мочи, седации, делирию, а также снижению когнитивных функций. Холинолитики противопоказаны при закрытоугольной глаукоме, миастении и анамнестических данных о задержке мочи.

Большинство медикаментозных препаратов не одобрены для лечения гиперсаливации и используются off-label. К сожалению, антихолинергические препараты, указанные в актуальных рекомендациях по лечению немоторных симптомов БП (ипратропия бромид, гликопирролат), не зарегистрированы в РФ.

Таблица

Антихолинергические препараты, используемые в мире для коррекции слюнотечения

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Ипратропия бромид ^{1,2}	Спрей	1–2 дозы сублингвально до 4 раз в день
Гликопирролат ²	Таблетки	1–2 мг 3 раза в день
Скополамин ^{1,2}	Трансдермальный пластырь	0,5 мг на кожу каждые 72 часа
Амитриптилин ¹	Таблетки	10–50 мг в сутки
Атропин ¹	Глазные капли 0,5%	1–2 капли сублингвально 4–6 раз в день
Тригексифенидил ¹	Таблетки	5–15 мг в сутки, титрация с более низких доз
Бипериден ¹	Таблетки	До 8 мг в сутки, титрация с более низких доз

Примечание: 1 – нет зарегистрированных показаний для лечения слюнотечения; 2 – лекарственные препараты не зарегистрированы в России.

Ботулинотерапия

Инъекции препаратов ботулотоксина (БТ) в слюнные железы являются малоинвазивной методикой терапии слюнотечения [10, 16]. Первые данные об эффективности БТ для коррекции слюнотечения получены в 1997 году [48], что затем было подтверждено множеством исследований [49–52]. В настоящий момент применение препаратов БТ может рассматриваться как первая линия лечения хронической сialореи при БП [53]. Инъекции БТ в слюнные железы позволяют добиться уменьшения частоты и тяжести слюнотечения у пациентов с неврологическими заболеваниями, включая БП.

Механизм действия БТ связан с его способностью блокировать высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель из парасимпатических терминалей. БТ нарушает образование везикул и их высвобождение в синаптическую щель [18]. При этом каждый серотип БТ имеет свою внутриклеточную мишень. Различие мишеней серотипов БТ может определять сроки наступления терапевтического эффекта, его длительность, а также частоты побочных эффектов.

Применение БТ для коррекции вегетативных нарушений является менее изученным, чем применение БТ для коррекции спастичности и гиперкинезов. Существуют данные, что БТ имеет более быстрый и более пролонгированный эффект при воздействии на нейроэндокринные синапсы по сравнению с нервно-мышечными синапсами [54].

Инъекции большого количества слюнных желез препаратами БТ приводит к большему терапевтическому эффекту, в настоящий момент инъекции в обе пары околоушных и подчелюстных желез являются наиболее распространенной тактикой для коррекции слюнотечения при БП и позволяют добиться клинического эффекта без развития ксеростомии за счет сохранения работы малых слюнных желез, а также подъязычных слюнных желез [55].

Эффект от введения БТ развивается через 48–72 часа, а максимальный эффект проявляется через 10–14 дней после инъекции. Эффект от ботулинотерапии длится от 8 до 20 недель, после чего требуются повторные введения БТ. Повторные введения могут иметь пролонгированное действие, и эффект может длиться до года [46]. Это является преимуществом ботулинотерапии по сравнению с антихолинергическими препаратами, которые требуют ежедневного приема.

В настоящий момент официально одобренными дозировками БТ являются 2500–3500 Ед для римаботулотоксина Б и 100 Ед для инкоботулотоксина А. Однако в ряде исследований оценивались и большие дозировки БТ, при этом не отмечалось большей частоты тяжелых побочных эффектов [18, 46].

Диффузия БТ необходима для развития терапевтического действия препарата, однако избыточная диффузия, приводящая к распространению токсина вне мишени, является ключевым фактором возникновения нежелательных реакций. На диффузию БТ влияют объем и доза вводимого БТ, концентрация БТ, а также, возможно, техника инъекции.

По данным литературы, существуют попытки потенцирования действия препарата путем увеличения объема вводимого БТ [54], хотя клинический эффект от подобной тактики остается спорным [56]. На разведение БТ и тем самым на объем вводимого препарата должны влиять вес пациента, размер мишени и риск распространения препарата на близлежащие структуры [56]. К наиболее распространенным в клинической практике разведениям БТ относят 100 и 50 Ед/мл. Существует корреляция между дозой БТ и степенью выраженности и продолжительности эффекта, однако после достижения адекватной дозы БТ продолжительность действия значительно не меняется [46].

Известно, что диффузия БТА из места инъекции ограничена, что может быть преодолено при введении препарата в ткань железы в несколько точек [57].

При инъектировании слюнных желез существует риск диффузии препарата в орофарингеальную мускулатуру, что сопряжено с риском развития дисфагии, главным образом это справедливо для инъекций в подчелюстную слюнную железу у пациентов с дисфагией либо с субклиническим поражением нижнего мотонейрона [58]. Следует отметить, что подобные нежелательные реакции не являются клинически значимыми у пациентов с установленными трахеостомой и гастростомой.

Использование методик навигации (ультразвуковой или электромиографической) приводит к увеличению эффективности и безопасности процедуры, а также может снижать ее травматичность, однако это не подтверждается в ряде исследований, в которых инъекции по анатомическим ориентирам не приводили к достоверно значимому снижению эффективности лечения или к большей частоте побочных эффектов [49, 58].

Ботулинотерапия – весьма безопасная процедура. Большинство побочных эффектов – транзиторные и невыраженные. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с действием БТ, – вязкая слюна, ксеростомия, локальная мышечная слабость, которая может приводить к нарушению жевания и глотания [18]. Кроме того, встречаются нежелательные реакции, связанные с самой инъекцией, – боль в месте инъекции, травматизация сосудисто-нервных структур, образование интра- и перигландулярной гематомы, травматизация протока слюнной железы, инфицирование места инъекции, подкожной жировой клетчатки, слюнной железы [59].

В настоящий момент нет консенсуса относительно многих аспектов применения БТ для лечения слюнотечения любого генеза, включая оптимальные суммарные дозы препарата, количество инъецируемых желез, необходимость навигационного контроля введения препарата, количество точек введения в железу, разведение препарата. Все это может негативно влиять на эффективность терапии, а также приводить к ложным выводам об ограниченной эффективности данного метода лечения.

В настоящий момент в РФ не зарегистрированы препараты БТ типа Б, а среди БТ типа А только Инкоботулотоксин А одобрен для применения при слюнотечении любого генеза у взрослых.

Выводы

Таким образом, слюнотечение является многофакторным симптомом болезни Паркинсона, значительно влияющим на качество жизни пациента и ухаживающих лиц.

Ботулинотерапия является методом выбора долгосрочного контроля хронической сialореи у пациентов с болезнью Паркинсона, однако необходимы дальнейшие исследования, направленные на формирование стандартизированных протоколов лечения данного состояния.

Список литературы / References

- Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F., et al. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008 Sep; 255 Suppl 5: 18–32.
- Postuma R.B., Berg D., Stern M., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct; 30 (12): 1591–601.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Spring; 14 (2): 223–36; discussion 222.
- Langston J.W. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*. 2006 Apr; 59 (4): 591–6.
- Titova N.V., Chaudhuri K.R. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017. Т. 11. № 4. С. 5–18.
- Titova N.V., Chaudhuri K.R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the underwater part of the iceberg. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017. V. 11. No. 4. P. 5–18.
- Todorova A., Jenner P., Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. 2014 Oct; 14 (5): 310–22.
- van der Marck M.A., Kalf J.G., Sturkenboom I.H., et al. Multidisciplinary care for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15 (Suppl 3): S219–223.
- Nicarella D.H., Rosso A.L., Mattos J.P., et al. Dysphagia and sialorrhea: the relationship to Parkinson's disease. *Arquivos de Gastroenterol*. 2013; 50 (1): 42–9.
- Scott B., Borgman A., Engler H., et al. Gender differences in Parkinson's disease symptom profile. *Acta Neurol Scand*. 2000; 102 (1): 37–433.
- Srivanthapoom P., Pandey S., Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20 (11): 1109–18.
- Смоленцева И.Г. Моторные и немоторные нарушения на развернутых стадиях болезни Паркинсона: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук М 2001; 46: 20–21.
- Smolentseva I.G. Motor and non-motor disorders in the advanced stages of Parkinson's disease: Abstract of the thesis of dis. ... Dr. med. Sciences M. 2001; 46: 20–21.
- Kalf J.G., de Swart B.J., Borm G.F., et al. Prevalence and definition of drooling in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2009 Sep; 256 (9): 1391–6.
- van Wamelen D.J., Leta V., Johnson J., et al. Drooling in Parkinson's Disease: Prevalence and Progression from the Non-motor International Longitudinal Study. *Dysphagia*. 2020 Dec; 35 (6): 955–961.
- Ou R., Guo X., Wei Q., et al. Prevalence and clinical correlates of drooling in Parkinson disease: a study on 518 Chinese patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21 (3): 211–5.
- Залаялова З.А. Гиперсаливация при болезни Паркинсона: причины и возможности лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015; 115 (10–2): 71–77.
- Zalialova Z.A. Hypersalivation in Parkinson's disease: causes and treatment options. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2015; 115 (10–2): 71–77.
- Steffen A., Jost W., Bäumer T., et al. Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Jul; 126 (7): 853–862.
- Edgar W.M. Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: Report of a consensus meeting. *Br. Dent. J.* 1990; 169: 96–98.
- Isaacson J., Patel S., Torres-Yaghi Y., et al. Sialorrhea in Parkinson's Disease. *Toxins (Basel)*. 2020 Oct 31; 12 (11): 691.
- Goetz C.G., Tilley B.C., Shaffman S.R., et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord*. 2008 Nov 15; 23 (15): 2129–70.
- Nienstedt J.C., Buhmann C., Bihl M., et al. Drooling is no early sign of dysphagia in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol. Motil*. 2018 Apr; 30 (4): e13259.
- Rana A.Q., Khondker S., Kabir A., Owalia A., Khondker S., Emre M. Impact of cognitive dysfunction on drooling in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 2013; 70 (1–2): 42–5.
- Nicarella D.H., Rosso A.L., Mattos J.P., et al. Dysphagia and sialorrhea: the relationship to Parkinson's disease. *Arg Gastroenterol*. 2013 Jan–Mar; 50 (1): 42–9.
- Nóbrega A.C., Rodrigues B., Torres A.C., et al. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14 (3): 243–5.
- Perez-Lloret S., Negre-Pages L., Ojeda-Senard A., et al. Oro-buccal symptoms (dysphagia, dysarthria, and sialorrhea) in patients with Parkinson's disease: preliminary analysis from the French COPARK cohort. *Eur J Neurol*. 2012; 19 (1): 28–37.
- Eadie M.J., et al., Tyrer J.H. Alimentary disorder in parkinsonism. *Aust Ann Med* 1965; 14: 13–22.
- Nóbrega A.C., Rodrigues B., Melo A. Is silent aspiration a risk factor for respiratory infection in Parkinson's disease patients? *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14: 646–8.
- Leibner J., Ramjit A., Sedig L., et al. The impact of and the factors associated with drooling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Aug; 16 (7): 475–7.
- Damian A., Adler C.H., Hentz J.G., et al. Autonomic function, as self-reported on the SCOPA-autonomic questionnaire, is normal in essential tremor but not in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18: 1089–93.
- Del Tredici K., Hawkes C.H., Ghebremedhin E., et al. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2010; 119: 703–713.
- Tumilasci O.R., Cersosimo M.G., Belforte J.E., et al. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006; 21: 660–667.
- Pazo J.H., Belforte J.E. Basal ganglia and functions of the autonomic nervous system. *Cell Mol Neurobiol*. 2002; 22: 645–54.
- Nicarella D.H., de Rosso A.L., Maliska C., et al. Scintigraphic analysis of the parotid glands in patients with sialorrhea and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14: 338–41.
- Umemoto G., Tsuboi Y., Kitashima A., et al. Impaired food transportation in Parkinson's disease related to lingual bradykinesia. *Dysphagia*. 2011 Sep; 26 (3): 250–5.
- Sung H.Y., Kim J.S., Lee K.S., et al. The prevalence and patterns of pharyngo-esophageal dysmotility in patients with early-stage Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Oct 30; 25 (14): 2361–8.
- Kalf J.G., Munneke M., van den Engel-Hoek L., et al. Pathophysiology of diurnal drooling in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26: 1670–6.
- Sockalingam S., Shammi C., Remington G. Clozapine-induced hypersalivation: a review of treatment strategies. *Can J Psychiatry*. 2007 Jun; 52 (6): 377–84.
- Miranda-Rius J., Brunet-Llobet L., Lahor-Soler E., et al. Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *Int J Med Sci*. 2015 Sep 22; 12 (10): 811–24.
- Samuels E.R., Hou R.H., Langley R.W., et al. Comparison of pramipexole with and without domperidone co-administration on alertness, autonomic, and endocrine functions in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Nov; 64 (5): 591–602.
- Tillic M., Tonkic A., Jukic I., et al. Side effects of ropinirole in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Bratisl Lek Listy*. 2008; 109 (6): 273–5.
- Proulx M., de Courval F.P., Wiseman M.A., et al. Salivary production in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Feb; 20 (2): 204–7.
- Kalf J.G., Bloem B.R., Munneke M. Diurnal and nocturnal drooling in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2012 Jan; 259 (1): 119–23.
- Fereshtehnejad S.M., Zeigami Y., Dagher A., Postuma R.B. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*. 2017; 140 (7): 1959–1976.
- Левин О.С., Смоленцева И.Г., Иванов А.К. Недвигательные флюктуации при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (3): 90–96.
- Levin O.S., Smolentseva I.G., Ivanov A.K. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2010; 110 (3): 90–96.
- Stacy M., Bowron A., Guttman M., et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord*. 2005 Jun; 20 (6): 726–33.
- Wijjas T., Kaphan E., Azulay J.P., et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 2002 Aug 13; 59 (3): 408–13.
- Ruiz-Roca J.A., Pons-Fuster E., Lopez-Jornet P. Effectiveness of the Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019 Mar 6; 8 (3): 317.

47. McGeachan A.J., McDermott C.J. Management of oral secretions in neurological disease. *Pract Neurol.* 2017 Apr; 17 (2): 96–103.
48. Bushara K.O. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment: botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses.* 1997; 48: 337–339.
49. Jost W.H., Friedman A., Michel O., et al. SIALX: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of onabotulinumtoxin A for sialorrhea. *Neurology.* 2019 Apr 23; 92 (17): e1982–e1991.
50. Isaacson S.H., Ondo W., Jackson C.E., et al. Safety and Efficacy of Rimabotulinumtoxin B for Treatment of Sialorrhea in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (4): 461–469.
51. Guidubaldi A., Fasano A., Ialongo T., et al. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Feb 1; 26 (2): 313–9. DOI: 10.1002/mds.23473.
52. Chinnapongse R., Gullo K., Nemeth P., et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Mov Disord.* 2012; 27: 219–26.
53. Jost W.H. Use of Botulinum Neurotoxin in Parkinson's Disease: A Critical Appraisal. *Toxins (Basel).* 2021 Jan 25; 13 (2): 87.
54. Ko S.H., Shin Y.B., Min J.H., et al. Botulinum toxin in the treatment of drooling in tetraplegic patients with brain injury. *Ann Rehabil Med.* 2013 Dec; 37 (6): 796–803.
55. Seppi K., Ray Chaudhuri K., Coelho M., et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019 Feb; 34 (2): 180–198.
56. Davis T. Botulinum toxin injection, dilution confusion: The impact of toxin diffusion on clinical practice. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020; 13 (2): 201–204.
57. Barbero P., Busso M., Tinivella M., et al. Long-term follow-up of ultrasound-guided botulinum toxin-A injections for sialorrhea in neurological dysphagia. *J Neurol.* 2015 Dec; 262 (12): 2662–7.
58. van Hulst K., Kouwenberg CV., Jongerius P.H., et al. Negative effects of submandibular botulinum neurotoxin A injections on oral motor function in children with drooling due to central nervous system disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2017 May; 59 (5): 531–537.
59. Reddihough D., Erasmus C.E., Johnson H., et al. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. *Eur J Neurol.* 2010 Aug; 17 Suppl 2: 109–21.

Статья поступила / Received 19.01.22
Получена после рецензирования / Revised 21.01.22
Принята к публикации / Accepted 22.01.22

Сведения об авторах

Аббасов Фархад Акиф оглы, врач-невролог¹, ORCID: 0000-0002-0555-0445

Юсупова Милуша Мунировна, к.м.н., зав. неврологическим профпатологическим отделением¹, ORCID: 0000-0003-0730-0156

Брил Екатерина Витальевна, к.м.н., доцент², руководитель¹, ORCID: 0000-0002-6524-4490

¹Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

²Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Брил Екатерина Витальевна. E-mail: e.brill@inbox.ru

About authors

Abbasov Farhad Akif oglu, neurologist¹, ORCID: 0000-0002-0555-0445

Yusupova Milyausha M., PhD Med, head of Dept of Neurological Occupational Pathology¹, ORCID: 0000-0003-0730-0156

Bril Ekaterina V., PhD Med, associate professor², head¹, ORCID: 0000-0002-6524-4490

¹Federal Neurological Centre for Extraparallel Diseases and Mental Health of the State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Department of Neurology, Moscow, Russia

Corresponding author: Bril Ekaterina V. E-mail: e.brill@inbox.ru

Для цитирования: Аббасов Ф.А., Юсупова М.М., Брил Е.В. Слюнотечение при болезни Паркинсона и подходы к его коррекции. Медицинский алфавит. 2022; (1): 35–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-35-41>

For citation: Abbasov F.A., Yusupova M.M., Bril E.V. Drooling in Parkinson's disease and current treatment options. *Medical alphabet.* 2022; (1): 35–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-35-41>



29 апреля 2022 г., Санкт-Петербург

Всероссийская научно-практическая
кардиологическая конференция



Ганелинские чтения

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Всероссийской научно-практической конференции «Ганелинские чтения», которая пройдет 29 апреля 2022 г. в отеле «Холидей Инн Московские Ворота» (Санкт-Петербург, Московский пр., д. 97А). Конференция состоится в ограниченном очном формате (в связи с эпидемиологической ситуацией) с онлайн трансляцией докладов.

Темы конференции:

- Вопросы острого коронарного синдрома
- Современные подходы к ведению пациентов с хронической ишемической болезнью сердца
- Вопросы хирургического лечения коронарной болезни сердца

Ожидается участие более 800 кардиологов, терапевтов, анестезиологов-реаниматологов. Представлена заявка в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО на соответствие установленным требованиям.

www.medum.org info@medum.org

MEUM medum
медум

Спорадическая гемиплегическая мигрень у детей (обзор литературы и клинические наблюдения)



Е. В. Левитина



О. А. Рахманина



И. А. Лебедев

Е. В. Левитина, О. А. Рахманина, И. А. Лебедев

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

РЕЗЮМЕ

В статье описаны особенности течения редкого заболевания – спорадической гемиплегической мигрени у трех пациентов (двух мальчиков в возрасте 7 и 15 лет и девочки 12 лет). Семейный анамнез в отношении мигрени не был отягощен. Симптомы атаки также были практически одинаковыми – гемипарез, гемипарестезия, дисфагия, головная боль. В одном случае у девочки в прошлом была абсансная эпилепсия. На электроэнцефалограмме, магнитно-резонансной томографии у всех пациентов нарушения функции мозга не диагностированы. Проведен анализ данных литературы. Приведены диагностические критерии гемиплегической мигрени, ее дифференциальная диагностика. Рассмотренное описание повышает информированность врачей по вопросу, представляющему большую редкость в практической деятельности педиатра и невролога.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, гемиплегическая мигрень.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sporadic hemiplegic migraine (rare case in clinical practice)

E. V. Levitina, O. A. Rakhmanina, I. A. Lebedev

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

SUMMARY

The article describes the peculiarities of a rare disease – hemiplegic migraine in three patients (two boys aged 7 and 15 and a girl of 12 years old). The family history of migraine was not burdened. Attack symptoms were almost identical: hemiparesis, dysphasia, and headache. The electroencephalograms, magnetic resonance imaging in all patients not presented signs brain dysfunction. Analysis of the literature data has been carried out. The diagnostic criteria for hemiplegic migraine, its differential diagnosis is described. The considered description increases the awareness of doctors on the issue, which is very rare in the practice of pediatrician and neurologist.

KEY WORDS: children, hemiplegic migraine.

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

Введение

Гемиплегическая мигрень (ГМ) – редкая форма мигрени с аурой, для которой характерны двигательный дефицит или гемипарез (моторная аура), а также головная боль, тошнота, рвота, светобоязнь или акустикофобия, как это происходит при мигрени [1]. Наличие двигательного дефицита представляет собой особенность ГМ по сравнению с другими формами мигрени с аурой. Согласно классификации мигрени (ICHD-III, 2018) выделяют семейную ГМ (СГМ) с аутосомно-доминантным наследованием и спорадическую ГМ (СпГМ) [2]. При семейной ГМ есть хотя бы один родственник первой или второй степени родства с данной патологией, а дети больного имеют 50%-ную вероятность наследования патогенного варианта. ГМ является спорадической, если нет родственников, удовлетворяющих критериям семейной ГМ [3, 4].

В зависимости от варианта генных мутаций, выделяют четыре типа семейной ГМ [5]. Примерно в 50% всех случаев встречается мутация в гене *CACNA1A* хромосомы 19p13 (первый тип), у 10–20% – в гене *ATP1A2* хромосомы 1q21–23 (второй тип), в остальных случаях описана мутация в гене *SCN1A* хромосомы 2q24 (третий тип) и гене *PRRT2* (четвертый тип), которые рассматриваются как модифицированный фактор в контексте сложного полигенного наследования [6].

Вышеперечисленные гены ответственны за кодирование белков, которые, в свою очередь, регулируют перенос ионов через клеточные мембраны, поэтому, с точки зрения патофизиологии, ГМ относится к группе каналопатий. Спорадические случаи ГМ, вероятно, также связаны с возникшими мутациями в генах, способствующих развитию семейных форм, но возникшими *de novo*, или наследованием мутации от родителей с бессимптомным течением семейной ГМ [7, 8].

Молекулярный диагноз устанавливается методами последовательного тестирования одного гена, панельного или экзомного секвенирования [9, 10]. При наличии нистагма, атаксии и задержки развития целесообразно начать с анализа гена *CACNA1A* [11], у детей с эпилепсией – с анализа гена *ATP1A2* [12]. Однако у большинства лиц с ГМ без нистагма, судорог или других ассоциированных неврологических особенностей информативность генетического тестирования низкая.

Гемиплегическая мигрень встречается сравнительно редко. По данным популяционного эпидемиологического исследования, проведенного в Дании, ее распространенность составляет 0,01% при соотношении мужского и женского полов 1:3. Дебют заболевания обычно приходится на второе десятилетие жизни, но он может быть и в возрасте 1–45 лет. На основании одного из немногочисленных ретроспектив-

ных исследований группы детей и подростков с диагнозом ГМ в Италии средний возраст начала заболевания составил $10,5 \pm 3,8$ года (2–16 лет), но в 22 % случаев первый приступ развивался в возрасте до 6 лет [13, 14].

Средняя частота приступов довольно низкая (до трех в год), однако она весьма вариабельна. В первый год после начала заболевания среднее количество приступов СпГМ, как правило, равно 1,5, начиная со второго года заболевания она составляет 1–2 раза в год, далее частота приступов имеет тенденцию к снижению с возрастом. Часто сообщается о длительных межприступных интервалах (2–37 лет). Атаки могут быть спровоцированы типичными триггерами мигрени, например стрессом (41 %), физической нагрузкой (21 %), легкой травмой головы (21 %) [15].

У большинства пациентов отмечаются мигренозные приступы с типичной двигательной аурой при отсутствии оптической. Обычно моторные симптомы варьируют от чувства «легкой неловкости» до полного двигательного дефицита и сопровождаются гомолатеральными сенсорными расстройствами (65 %), особенно хейро-оральной локализации, распространяются также по типу «марша» или сочетаются с аурой базиллярного типа (63 %). Различные клинические проявления ауры развиваются последовательно. Если появляется афазия, то она чаще бывает моторной, чем сенсорной. Указанные недифференцированные симптомы длятся от нескольких минут до часа, после чего развивается пульсирующая односторонняя головная боль с тошнотой, рвотой, фоно- и фотофобией. Однако у 20 % пациентов слабость конечностей нередко сохраняется в течение последующих 2–3 дней.

По данным итальянских исследователей, средняя продолжительность моторной ауры составила 3,5 часа (от 5 минут до 48 часов). Головная боль наблюдается практически при всех приступах ГМ (95 %). В большинстве случаев цефалгия возникает во время ауры, после появления двигательных расстройств (75 %), она может быть двусторонней или односторонней, ипсилатеральной или контралатеральной по отношению к двигательному дефициту. В 2 % наблюдений головная боль может продолжаться более 3 дней и достигать мучительной интенсивности. Напротив, у некоторых пациентов с ГМ болевые приступы бывают легкими, а в редких случаях цефалгия не наступает [14].

Описаны необычные проявления тяжелой ГМ, такие как лихорадка, сонливость, нарушение сознания, которые могут продолжаться до нескольких дней. Снижение сознания варьирует от состояния спутанности до глубокой комы, часто ассоциируется с двигательным дефицитом (80 %), гипертермией (47 %), явлениями менингизма (16 %) [15].

Нередки сочетания изучаемой формы головной боли с эпилепсией [16]. Существует более 60 сообщений о семейных и спорадических случаях развития эпилептических приступов независимо от приступов ГМ у пациентов с мутациями в *CACNA1A*, *ATPA2* и *SCN1A*. В основном эти приступы начинались в детском возрасте, иногда они предшествовали первому приступу ГМ и эволюционировали доброкачественно. Патогенетические механизмы возникновения эпилептических и мигренозных пароксизмов схожи, они связаны с формированием патологических нейронов в коре головного мозга в результате генных мутаций.

Следует отметить важность своевременной диагностики ГМ, так как практикующие врачи нередко расценивают указанные состояния как транзиторные ишемические атаки (ТИА) [17]. Наибольшую сложность представляют повторные ТИА (внезапное развитие симптомов выпадения, редкие эпизоды головной боли, сосудистые факторы риска). От приступов ГМ их отличают постепенное и последовательное развитие клинических симптомов раздражения и выпадения, приступы головной боли с типичной локализацией, отсутствие сосудистых факторов в анамнезе. Могут также присутствовать дополнительные факторы риска ТИА и инсульта.

В отношении таких факторов риска, как носительство генетических полиморфизмов по тромбофилии и фоллатному циклу, согласно большинству публикаций, это фактор риска ТИА и ишемических инсультов [18, 19, 20], в то же время в ряде источников ставится под сомнение значимость носительства отдельных протромботических мутаций [21, 22].

Некоторые клиницисты считают, что в сомнительных случаях предпочтительнее трактовать заболевание как ТИА, при этом иногда возникает необходимость дифференцировать с объемным образованием головного мозга, а также с инфекционными заболеваниями ЦНС. Совпадение клинических особенностей, неточности семейных сведений, редкость ГМ и серьезность нарушений, связанных с инсультом, требуют осторожного подхода. Если семейный анамнез отрицателен по поводу ГМ, то инсульт или другие расстройства ЦНС (альтернирующая гемиплегия детского возраста, наследственные церебральные ангиопатии) требуют тщательного анализа.

Для лечения атаки мигрени рекомендуются триптаны, эрготамин, кетамин, нимодипин, анальгетики и пульс-терапия метилпреднизолоном [23]. Поскольку ГМ относится к группе каналопатий, пациентам назначают препараты, изменяющие проницаемость мембран клеток для ионов [24, 25]. С целью профилактики обострений при частых приступах рекомендуются флунаризин (блокада натриевых и кальциевых каналов), верапамил (блокада кальциевых каналов), вальпроевая кислота (блокада натриевых и кальциевых каналов), ламотриджин (блокада натриевых и кальциевых каналов), ацетазоламид (блокада пироватдегидрогеназы), топирамат (изменение активности каналов натрия и кальция), лакосамид, бета-блокаторы пропранолол и метопролол. Противосудорожное лечение может быть необходимо при судорогах, которые преобладают при мутации *ATPA2-FHM*. По данным итальянских исследователей, профилактические препараты использовали только 20 % пациентов [14].

Целью настоящей работы является подробное описание патогенеза, фенотипических особенностей и результатов диагностических методов исследования при детской спорадической гемиплегической мигрени (СпГМ) с обзором соответствующей литературы, поскольку публикации педиатрических случаев достаточно ограничены, а также представление трех пациентов с данной патологией.

За 2020–2021 годы в детском психоневрологическом отделении (ДПНО) ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени зарегистрировано три пациента со СпГМ – два мальчика 7 и 15 лет и девочка 12 лет.

Клинический случай 1

У мальчика (7 лет) в возрасте 4 года впервые на фоне скарлатины возник приступ с онемением левой ноги, продолжавшийся до 30 минут. Через месяц приступ повторился, утром при пробуждении внезапно почувствовал онемение и слабость левых конечностей, онемение левой половины губ, языка, щеки, через 30–40 минут появилась интенсивная головная боль, к вечеру повысилась температура до 37,7 °С со слабым эффектом на НПВС, была однократная рвота, после которой головная боль постепенно купировалась.

Обследован кардиоревматологом: на ЭКГ, УЗИ сердца, в ОАК, коагулограмме, МРТ головы, ЭЭГ – без патологии. УЗДГ церебральных сосудов – признаки ангиодистонии. Заключение: реконвалесцент скарлатины, ТИА?

Через 2 месяца – вновь аналогичный эпизод (онемела и отяжелела левая рука в течение 10 минут, затем головная боль, однократно рвота). Был обследован в ДПНО. Коагулограмма: протейн S (снижен), антитромбин 3 (чуть повышен). Развернутая коагулограмма (антитромбин, ТВ, факторы VIII, IX; Д-димер, протейн С), липидограмма (аполипопротеины А-1, В, ТГ, холестерин, ЛПВП, ЛПНП), гомоцистеин в пределах нормы. ЭЭГ: эпилептиформной активности не выявлено. МРТ: признаки перинатально-гипоксических изменений в белом веществе обоих полушарий головного мозга. УЗДГ БЦС: изменение хода ВСА справа (петля) с локальным нарушением гемодинамики, слева в виде S-деформации. Полушарная асимметрия более 30% за счет низких скоростных показателей в СМА справа. Гематолог: носитель генетических полиморфизмов по тромбофилии FGB: –455, SERPINE 1: –675, ITGA2: 807, ITGB3: –1565. Гетерозиготы по фолатному циклу: MTHFR – 1298 гомозигота, MTRR – 66 гомозигота.

Семейный анамнез по мигрени не отягощен.

Выписан с заключительным диагнозом «транзиторные ишемические атаки. Васкулопатия. Носитель генетических полиморфизмов по тромбофилии и фолатному циклу. Снижение физиологического антикоагулянта протейна S».

Получал гепарин, глицин, фолиевую кислоту 4 мг в сутки.

В течение 2 лет подобных состояний не повторялось. В июле 2020 года на фоне соматического благополучия во время просмотра мультфильма – вновь онемение левых конечностей и половины лица, слабость в левых конечностях. Доставлен СМП в стационар. Через час симптоматика сменилась интенсивной головной болью (плакал, кричал) с многократной рвотой, фото- и фонофобией, повышением температуры в течение суток.

В неврологическом статусе: акцент рефлексов слева, легкая ригидность затылочных мышц. Повторно обследован: КТ головного мозга без патологических изменений. МРТ головного мозга – резидуальные изменения перинатального генеза. КТ-ангиография сосудов головы

и шеи – картина кинкинга обеих ВСА (перегиб артерии под острым углом). ЭЭГ – эпилептиформной активности не выявлено. В период госпитализации в течение 2 суток были многократная рвота, интенсивная головная боль, гемипарез, сонливость, легкая ригидность затылочных мышц, лихорадка при отсутствии катаральных проявлений, воспалительных изменений в крови и ликворе. На 3-и сутки головная боль купировалась, нормализовалась температура тела, восстановилась сила в левых конечностях.

Выписан без двигательных нарушений с назначением фолиевой кислоты, глицина с диагнозом «вероятно, спорадическая гемиплегическая мигрень».

В сентябре 2020 года повторно экспертно консультирован неврологом. Диагноз: повторные транзиторные ишемические атаки на фоне генетически детерминированной тромбофилии. Назначен кардиомагнил, 75 мг (1/3 таблетки раз в день после еды вечером). В ноябре 2020 года эффект действия препарата доказан лабораторным путем (снизились четыре агрегационные возможности тромбоцитов).

Еще один эпизод случился в декабре 2020 года, после того как во время спуска с горки легко ударился головой, вскоре после чего нарушилась речь («каша во рту»), появились слабость в левых конечностях и онемение левой половины лица, руки и ноги в течение 10 минут, затем началась головная боль (по ВАШ 5 баллов), без рвоты, фото-, фонофобии. Экстренно поступил в стационар, после приема ибупрофена состояние купировалось, был отпущен домой.

В феврале 2021 года в связи с ранее описанными эпизодами нарушения мозгового кровообращения, носительством минорных полиморфизмов, однократно выявленным дефицитом протейна S (38%), не подтвержденным позднее, с неотягощенным семейным тромбофитическим анамнезом был консультирован в ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава РФ. Заключение: выявленные полиморфизмы широко распространены в популяции и не имеют самостоятельного значения в формировании риска развития тромбофитической патологии у детей. Рекомендовано наблюдение невролога и педиатра, в динамике МР-АГ, протейн S.

В апреле 2021 года был обследован в РДКБ ФГАО ВО «РНМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ. На ЭЭГ ВМ иктивных паттернов не выявлено. МРТ ГМ: убедительных данных за наличие дополнительных образований, специфических очаговых и деструктивных нарушений не выявлено. В неврологическом статусе: акцент коленного рефлекса слева. Консультирован и обследован гематологом. Выявлена гиперхолестеринемия до 5,76 ммоль/л с повышением ЛПНП. Данных за АФС нет, уровни естественных антикоагулянтов (протейны S, C), VIII-фактор, фактор Виллебранда – в пределах нормы. Рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты 1–4 мг/кг в сутки (Тромбо АСС 50 мг раз в день длительно). Выписан с диагнозом «левосторонний центральный гемипарез на фоне гематогенной тромбофилии». Назначена нейротропная терапия (нейромультивит, актовегин, цитофлавин, глиатилин). Продолжает наблюдаться с диагнозом «вероятно, спорадическая гемиплегическая мигрень. Носитель генетических полиморфизмов по тромбофилии и фолатному».

При повторении приступов планируется консультация сосудистого хирурга (кинкинг ВСА), возможно назначение профилактической терапии.

Клинический случай 2

Мальчик, 15 лет, поступил с жалобами на головную боль в правой височной области (ВАШ – 7 б), многократную рвоту, головокружение, онемение в левой руке, слабость в левых конечностях, повышение температуры до 38,5 °С, общую слабость. Лихорадка сохранялась в течение суток. Ранее было пять приступов в виде головной боли в височных областях, через 15 минут появлялись онемение в левой руке, слабость в левой руке и ноге, нарушение речи, повышалась температура до фебрильных цифр, без катаральных симптомов. Чувство онемения и слабость в конечностях продолжалось в течение 1–2 часов, после чего оставалась головная боль. Были эпизоды повышения АД до 140/100 мм рт. ст., тошнота, многократная рвота. На МРТ и МР-АГ ГМ, УЗИ БЦС, КТ-ангиографии патологии не выявлено. Развернутая коагулограмма – норма. Гематолог: носительство полиморфизмов по фолатному циклу MTHFR 677 гомозигота, MRRR-66F гетерозигота. Гипергомоцистеинемия. Семейный анамнез не отягощен. Молекулярно-генетического исследования не проводилось. В лечении: курантил 75 мг в сутки, фолиевая кислота 3 мг в сутки. Выписан с заключительным диагнозом «вероятно, спорадическая гемиплегическая мигрень. Носитель генетических полиморфизмов нарушения фолатного цикла. Гипергомоцистеинемия». Рекомендовано назначение фолиевой кислоты, при повторении приступов возможно назначение флунаризина.

Клинический случай 3

Девочка, 12 лет, поступила в стационар с жалобами на интенсивную головную боль в правой височной области (ВАШ – 9 б) с многократной рвотой, не приносящей облегчение, слабостью в левой руке, невнятную, нечеткую речь, неадекватное поведение, дезориентированность. Утром 04.09.2020 на фоне соматического здоровья почувствовала неприятные ощущения, онемение, слабость в левой руке, не могла двигать пальцами, примерно через 20–30 минут появились тошнота, интенсивная головная боль. Подобный эпизод – четвертый в жизни. Первый произошел в возрасте 10 лет в школе на уроке – внезапно не смогла взять ручку со стола левой рукой (девочка – левша), почувствовала слабость в левой руке, затем в ноге, конечно-сти не слушались, не смогла самостоятельно встать, затем заболела голова в правой лобно-височной области, появились тошнота, общая слабость, неадекватное поведение. МРТ ГМ и МР-ангиография: патологии не выявлено. Гематолог: носитель полиморфизмов по тромбофилии F7: 6046, F13A1 (5985), FGB, PAI-1 – гетерозиготы и по фолатному циклу: MTR, MTRR-гетерозиготы. Принимает фолиевую кислоту 5 мг в сутки. ЭЭГ-ВМ сна (2 часа): эпилептиформной активности нет. Наблюдается с 6 лет с диагнозом «абсанс-эпилепсия». Получала в терапии вальпроовую кислоту и ламотриджин. Приступов нет с 7 лет, в 10 лет – отмена противоэпилептических препаратов. Семейный анамнез по мигрени не отягощен. Молекулярно-генетического исследования не проводилось. Выписана с диагнозом «вероятно, спорадическая гемиплеги-

ческая мигрень. Носитель полиморфизмов по тромбофилии и фолатному циклу». Рекомендовано возобновить прием ламотриджина.

Заключение

Данные представленного обзора и описанные клинические случаи повышают информированность врачей по описываемой патологии, поскольку спорадическая гемиплегическая мигрень представляет большую редкость в практике педиатра и невролога, а также вызывает сложности в дифференциальной диагностике и выборе тактики ведения пациента. Ввиду редкости заболевания в настоящее время отсутствуют как значимые клинические исследования, так и четкие рекомендации по специфическому лечению и профилактике гемиплегической мигрени.

Список литературы / References

1. Russell M.B., Ducro A. Sporadic and familial hemiplegic migraines: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis and treatment. *Lancet Neurol.* (2011) 10: 457–70. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70048-5.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *International Classification of Headaches*, 3rd edition. Cephalgia. (2018) 38: 1–21. DOI: 10.1177/0333102417738202.
3. Thomsen L.L., Ostergaard E., Olsen J., Russell M.B. Evidence of a separate type of migraine with aura: sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* (2003) 60: 595601. DOI: 10.12101.WNL.0000046524.25369.7D.
4. Jen J.C. Familial Hemiplegic migraine. 2001 Jul 17 [updated 2021 Apr 29]. In: Ada M.P., Erdinger H.H., Pagan R.A., Wallace S.E., Beun L.J.H., Mirza A.G., Amemiya A., editors. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle (Washington): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301562.
5. Hiekkala M.E., Viola P., Arto V., Hoppola P., Hoppola E., Vepsäläinen S., etc. The contribution of CACNA1A, ATP1A2 and SCN1A mutations to hemiplegic migraine: a clinical and genetic study in Finnish migraine families. *Cephalgia.* (2018) 38: 1849–63. DOI: 10.1177/0333102418761041.
6. Pelzer N., Khan J., Stam A.H., Vijfhuizen L.S., Kelvin S.K., Smagin A. et al. The clinical spectrum of hemiplegic migraine and the probability of detecting a pathogenic mutation. *Neurology.* (2018) 90: e575–82. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004966.
7. Thomsen L.L., Ostergaard E., Björnsson A., Stefánsson H., Fasquel A.C., Gulcher J., et al. A screen for CACNA1A and ATP1A2 mutations in sporadic hemiplegic migraine patients. *Cephalgia.* (2008) 28: 914–21. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01599.
8. Riant F., Ducros A., Platon C., Balance C., Depienne C., Tournier-Lasserre E. De novo mutations in ATP1A2 and CACNA1A are often found in sporadic hemiplegic migraines with early onset. *Neurology.* (2010) 75: 967–72. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f25e8f.
9. Richards S., Aziz N., Beatles B., Back D., Das, Haustier-Foster J., Gray W.W., Hegde M., Lion E., Spectro E., Voelkerding K., Rem H.L. AMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17: 405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
10. Rahbari R., Wuster A., Lindsay S.J., Hardwick R.J., Alexandrov L.B., Turki S.A., Dominiczak A., Morris A., Porteous D., Smith B., Stratton M.R., Hurles M.E., et al. Timing, rates and spectra of human germline mutation. *Nat Genet.* 2016; 48 (2): 126–133. DOI: 10.1038/ng.3469.
11. Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N., van Eijk R., Oefner P.J., Hoffman S.M., Lamerding J.E., Mohrenweiser H.W., Bulman D.E., Ferrari M., Haan J., Lindhout D., van Ommen G.J., Hofker M.H., Ferrari M.D., Frants R.R. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺-channel gene CACNA1A. *Cell.* 1996; 87: 543–52. DOI: 10.1016/S0092-8674(00) 81373-2.
12. De Fusco M., Marconi R., Silvestri L., Atorino L., Rampoldi L., Morgante L., Ballabio A., Aridon P., Casari G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.* 2003; 33: 192–6. DOI: 10.1038/ng1081.
13. Thomson L.L., Erikson M.K., Roemer S.F., Andersen I., Olsen J., Russell M.B. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain.* (2002) 125: 1379–91. DOI: 10.1093/brain/awf132.
14. Toldo I., Brunello F., Morao V., Perissinotto E., Valeriani M., Pruna D., Tozzi E., Moscano F., Farelli G., Fruscante R., Carotenuto M., Lisotto C., Ruffatti S., Maggioni F., Termine C., Di Rosa G., Nosadini M., Sartori S. and Battistella P.A. (2019) The first attack and clinical presentation of hemiplegic migraine in childhood: multicenter a retrospective study and literature review. *The Front. Neurol.* 10: 1079. DOI: 10.3389/fneur.2019.01079.
15. Vahedi K., Denier C., Ducros A., Busson P.V., Levy C., Chabrier H., Haguénau P.M., Tournier-Lasserre E., Bousser M.G. A mutation of the CACNA1A de novo gene that causes hemiplegic migraine, coma and cerebellar atrophy. *Neurology.* 2000; 55: 1040–2. DOI: 10.1212/WNL.55.7.1040.
16. Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н. Мигрень и эпилепсия: коморбидность в детском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2018; 4: 100–106; DOI: 10.17116/jnevro201811841100–106. Nesterovsky Yu.E., Zavadenko N.N. Migraine and epilepsy: comorbidity in childhood. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*, 2018; 4: 100–106; DOI: 10.17116/jnevro201811841100–106.

17. Мироненко Т. В., Мироненко М. О., Бурцева Е. М., Маругайах Викнесварар. Гемиплегическая мигрень – отдельные вопросы патогенеза, клиники, диагностики (обзор литературы и собственное наблюдение). Международный неврологический журнал 2012; 7 (53): 141–151.
Mironenko T. V., Mironenko M. O., Burlseva E. M., Marugaiakh Vikneswarar. Hemiplegic migraine – some issues of pathogenesis, clinic, diagnosis (literature review and own observation). International Neurological Journal 2012; 7 (53): 141–151.
18. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. G. Kenet, L. K. Lütthoff, M. Albiseti [et al.] Circulation. 2010. 121. P. 1838–1847. DOI: 10.1161/circulationaha.109.913673.
19. Bernard T. J. The roles of anatomic factors, thrombophilia, and antithrombotic therapies in childhood-onset arterial ischemic stroke. T. J. Bernard, M. J. Manco Johnson, N. A. Goldenberg. Thromb Res. 2011. January 127 (1). P. 6–12. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.09.014.
20. Львова О. А., Гусев В. В., Кузнецов Н. Н., Баранов Д. А., Ворошилина Е. С., Парылова Е. А. Наследственные прокоагулянтные и протромботические нарушения как ведущий этиологический фактор ишемических инсультов у детей раннего возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2013; 113 (9–2): 13–20.
L'vova O. A., Gusev V. V., Kuznetsov N. N., Baranov D. A., Voroshilina E. S., Partlyova E. A. The inherited procoagulant and prothrombotic condition as the main etiological factor for ischemic stroke in infants. Journal of Neurology and Psychiatry n. a. S. S. Korsakov. 2013; 113 (9–2): 13–20.

21. Influence of combined methionine synthase (MTR2756A>G) and methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR677 C>T) polymorphisms to plasma 239 homocysteine levels in Korean patients with ischemic stroke. O. J. Kim, S. P. Hong, J. Y. Ahn [et al.]. Yonsei Med J. 2007. 48 (2). P. 201–9. 117. DOI: 10.3349/ymj.2007.48.2.201.
22. Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack, or migraine. D. C. Herak, M. R. Antolic, J. L. Krleza [et al.]. Pediatrics. 2009 Apr. 123(4). P. e653–60. 145. DOI: 10.1542/peds.2007–3737.
23. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and childhood stroke. D. C. Morita, A. Donaldson, R. J. Butterfield [et al.]. Pediatr Neurol. 2009 Oct. 41 (4). P. 247–249. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.017.
24. Pelzer N., Stam A. H., Haan J., Farrari M. D., Terwindt G. M. Familial and sporadic hemiplegic migraine: diagnosis and treatment. Curr Treat Options Neurol. 2013; 15 (1): 13–27. DOI: 10.1007/s11940-012-0208-3.
25. Моисеева С., Бетцлер К., Херберхольд Т., Клугер Г., Штаудт М. Особенности течения гемиплегической мигрени у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (6): 732–734. DOI: 10.15690/vsp.v14i6.1484.
Moiseeva S., Betzler K., Herberholdt T., Kluger G., Staudt M. Features of the course of hemiplegic migraine in children. Questions of modern pediatrics. 2015; 14 (6): 732–734. DOI: 10.15690/vsp.v14i6.1484.

Статья поступила / Received 29.12.21
Получена после рецензирования / Revised 09.01.22
Принята к публикации / Accepted 10.01.22

Сведения об авторах

Левитина Елена Владиславовна, д.м.н., проф. кафедры детских болезней педиатрического факультета, гл. внештатный специалист – детский невролог Департамента здравоохранения Тюменской области. ORCID: 0000-0003-2553-7552

Рахманина Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета. ORCID: 0000-0001-9218-2531

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., проф. кафедры неврологии с курсом нейрохирургии. E-mail: lebedef@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5405-7182

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Тюмень

Автор для переписки: Лебедев Илья Аркадьевич. E-mail: lebedef@inbox.ru

About authors

Levitina Elena V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Children's Diseases of Pediatric Faculty, chief freelance specialist – pediatric neurologist of Dept of Health of the Tyumen Region. ORCID: 0000-0003-2553-7552

Rakhmanina Olga A., PhD Med, associate professor at Dept of Children's Diseases of Pediatric Faculty. ORCID: 0000-0001-9218-2531

Lebedev Ilya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurology with a course of Neurosurgery. E-mail: lebedef@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5405-7182

Tyumen State Medical University Tyumen, Russia

Corresponding author: Lebedev Ilya A. E-mail: lebedef@inbox.ru

Для цитирования: Левитина Е. В., Рахманина О. А., Лебедев И. А. Спорадическая гемиплегическая мигрень у детей (обзор литературы и клинические наблюдения). Медицинский алфавит. 2022; (1): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-42-46>

For citation: Levitina E. V., Rakhmanina O. A., Lebedev I. A. Sporadic hemiplegic migraine (rare case in clinical practice). Medical alphabet. 2022; (1): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-42-46>





СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



РОИБ

pain.confreg.org

БОЛЬ В СПИНЕ

13 апреля 2022 г., Москва

Х Всероссийская научно-практическая конференция

«БОЛЬ В СПИНЕ – МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА 2022»

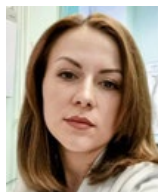
Офтальмологические маркеры болезни Альцгеймера



В. Ю. Лобзин



Д. С. Мальцев



Е. С. Струментова



М. А. Бурнашева



С. С. Черемисин

В. Ю. Лобзин^{1,2,3}, Д. С. Мальцев³, Е. С. Струментова¹, М. А. Бурнашева³, С. С. Черемисин¹

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

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием, вызывающим деменцию. Специфичность симптомов определяет диагноз БА, хотя точная его постановка возможна только посмертно. Нейропсихологическое тестирование является стандартом клинической диагностики БА, но требует больших затрат времени, не позволяет с полной точностью поставить диагноз, имеет высокую зависимость от правильности проведения тестов и, скорее, является дополнением к обследованию пациента. Выполнение люмбальной пункции и позитронно-эмиссионной томографии труднодоступно для рутинной оценки населения. Поскольку глаз является продолжением центральной нервной системы, изучение его изменений может привести к разработке ряда неинвазивных дифференциальных диагностических тестов для выявления пациентов с БА на ранних стадиях. В последние годы появление поддающихся количественной оценке методов визуализации с высоким разрешением, которые являются неинвазивными, быстрыми и широкодоступными, открыло новую область окулярно-нейронной визуализации. В данной статье мы проводим обзор современных зарубежных и отечественных исследований некоторых глазных биомаркеров и методов их исследования, которые потенциально могут быть использованы в ранней диагностике болезни Альцгеймера.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, бета-амилоид, глаз, сетчатка, оптическая когерентная томография.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ophthalmological markers of Alzheimer's disease

V. Yu. Lobzin^{1,2,3}, D. S. Maltsev³, E. S. Strumentova¹, M. A. Burnasheva³, S. S. Cheremisin¹

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

²Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

³Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease-causing dementia. The severity of symptoms determines the diagnosis of AD, although an accurate diagnosis can only be made postmortem. Neuropsychological testing is the «gold standard» for early diagnosis of AD, but is time-consuming, does not allow a complete diagnosis with complete accuracy, is highly dependent on the correctness of the tests, and is rather an adjunct to the examination of the patient. Lumbar puncture and positron emission tomography are not available for routine screening of the population. Because the eye is an extension of the central nervous system, the study of its changes may lead to the development of a number of non-invasive differential diagnostic tests to identify patients with AD at an early stage. In recent years, the advent of quantifiable high-resolution imaging techniques that are non-invasive, rapid, and widely available has opened up a new field of ocular-neural imaging. In this paper, we review current foreign and domestic studies of some ocular biomarkers and the methods that could potentially be used in the early diagnosis of Alzheimer's disease.

KEY WORDS: Alzheimer's disease, cognitive impairment, amyloid-beta, eye, retina, optical coherence tomography.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью нейронов и отложением в центральной нервной системе (ЦНС) внеклеточных бета-амилоидных бляшек (Аβ) и внутриклеточных нейрофибриллярных тау-клубков. Нейропсихологическая оценка является «золотым стандартом» для ранней диагностики БА и оценки ее прогрессирования, но тестирование требует больших затрат времени, не позволяет с полной точностью поставить диагноз, имеет

высокую зависимость от правильности проведения тестов и, скорее, является дополнением к обследованию пациента. В 2018 году группой экспертов американского Национального института старения и Альцгеймеровской ассоциацией (NIA-AA) были выпущены обновленные рекомендации по диагностическому тестированию, формирующие биологическое определение БА на основе биомаркеров в рамках системы классификации ATN, установленной С. R. Jack *et al.* (2016) [1]. Однако выполнение люмбальной пункции

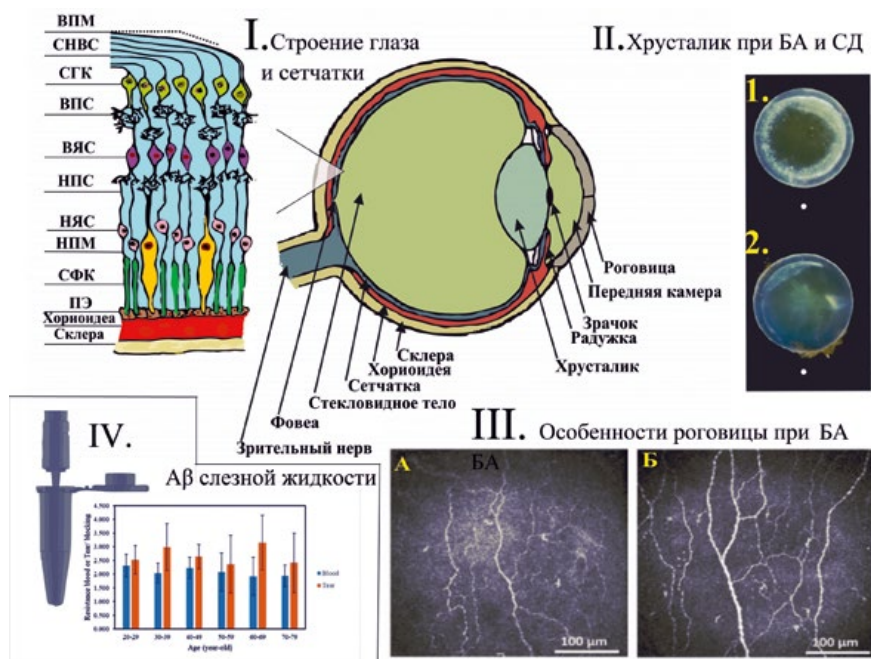


Рисунок 1. Схематическое строение глаза и сетчатки человека. Возможности офтальмологических методов диагностики в качестве потенциальных биомаркеров БА

- I. ВПМ – внутренняя пограничная мембрана, СНВС – слой нервных волокон сетчатки, СГК – слой ганглиозных клеток, ВПС – внутренний плексиформный слой, ВЯС – внутренний ядерный слой, НПС – наружный плексиформный слой, НЯС – наружный ядерный слой, НПМ – наружная пограничная мембрана, СФК – слой фоторецепторных клеток, ПЭ – пигментный эпителий.
- II. Зрелый хрусталик при синдроме Дауна (СД) и БА. 1. Характерная окружная супрануклеарная катаракта в хрусталике 64-летнего мужчины с синдромом Дауна. 2. Схожая фенотипически неполная субэкваториальная супрануклеарная катаракта, наблюдаемая в хрусталике 76-летнего мужчины с прогрессирующей БА [21].
- III. Изображения роговицы, полученные с помощью конфокальной микроскопии *in vivo* пациента с БА (А) и здорового добровольца (Б), с прогрессирующей атрофией нервных волокон роговицы, снижением плотности и длины ветвей у пациента с БА [13].
- IV. Устройство, извлекающее слезную жидкость из полосы Ширмера, для дальнейшей обработки биосенсором и обнаружения Аβ [9].

ции и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с лигандами, тропными к бета-амилоиду (питтсбургская субстанция, Pib), и 18-фтордезоксиглюкозой недоступны для рутинного скрининга населения. Поскольку глаз является продолжением центральной нервной системы, изучение его изменений может привести к разработке ряда неинвазивных дифференциально-диагностических тестов для выявления пациентов с БА на ранних стадиях. В последние годы появление поддающихся количественной оценке методов визуализации с высоким разрешением, которые являются неинвазивными, быстрыми и широкодоступными, открыло новую область окулярно-нейронной визуализации. Таким образом, новый термин «окуломика» отражает важность использования глазных биомаркеров для диагностики и мониторинга ряда нейродегенеративных и системных заболеваний [2]. В данной статье мы проводим обзор современных зарубежных и отечественных исследований некоторых глазных биомаркеров и методов их исследования, которые потенциально могут быть использованы в ранней диагностике болезни Альцгеймера (рис. 1).

Слезная жидкость. Слеза представляет собой доступную для изучения биологическую жидкость, но является малоизученным источником биомаркеров. Протеомный состав слезного слоя исследовался при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона (БП) [3] и рассеянный склероз [4]. Однако исследований по БА немного. Доказано, что в слезной жидкости присутствует специфическая комбинация белков: повышение уровня дермицидина и снижение лактотрансферрина, пролактина, липокалина-1, лизоцима-С и лакритина с чувствительностью 81 % и специфичностью 77 % характерно для БА. Общее количество микро-РНК повышено в слезе пациентов с БА, при этом микро-РНК-200b-5p является наиболее перспективным

биомаркером для раннего выявления заболевания [5, 6]. В других работах продемонстрирован высокий уровень Аβ-42 и тау в слезе данной группы пациентов [7]. В 2021 году группой авторов из Тайваня были разработаны устройство для сбора слезы (рис. 1.IV) и биосенсор, который обнаруживает Аβ в образце слезы в концентрациях от 1 до 100 пг/мл [9]. В результате уровень Аβ в слезе был примерно в 10 раз выше, чем в образцах крови. В целом слезная жидкость может быть потенциальным биомаркером в диагностике БА, доступность и простота отбора проб делает ее перспективным источником молекулярных маркеров заболевания [7, 8, 9, 10].

Роговица – самая густо иннервированная ткань в организме человека [11]. Ее чувствительная иннервация осуществляется имеющими радиальное направление длинными цилиарными нервами (глазная ветвь тройничного нерва). Роговица содержит одну из самых высоких концентраций ацетилхолина (АЦХ), играющего ключевую роль в развитии и поддержании ее эпителия. При БА наблюдается дефицит АЦХ в ЦНС. Следовательно, изменения нервных волокон роговицы и эпителия могут развиваться одновременно с БА [11, 13]. Конфокальная микроскопия роговицы *in vivo* (англ. corneal confocal microscopy, CCM, КМР) позволяет изучать ее строение на клеточном уровне. Она оказалась особенно полезной в качестве диагностического маркера для выявления диабетической и ряда других периферических невропатий [14, 15]. В зарубежной литературе есть несколько статей с небольшой выборкой пациентов, в которых при деменции использовалась КМР [12, 13, 16]. Нервные волокна роговицы при БА имеют морфологические особенности – специфическую длину, плотность волокон, плотность ветвей и дендритных клеток [12, 15]. G. Ponirakis *et al.* (2019) продемонстрировали на малой выборке уменьшение совокупной длины роговичных нервных волокон у пациентов с деменцией по сравнению с контрольной группой [16]. В более поздней работе (рис. 1.II) обследованы 66 пациентов, среди которых были пациенты с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) и БА. Была показана высокая диагностическая точность

данной методики, сопоставимая с оценкой атрофии медиальной височной доли (*англ.* medial temporal lobe atrophy score, МТА) при деменции и превосходящая по точности оценку МТА при УКН [13]. Таким образом, результаты имеющихся на сегодняшний день исследований роговицы при когнитивных нарушениях выглядят перспективными, однако они ограничены и малочисленны по выборке пациентов, а сам метод инвазивен. Для вывода о возможности оценки роговицы в качестве биомаркера БА необходимы более тщательные исследования в этой области.

Зрачок. При БА возникает патологическая дегенерация ядра Эдингера – Вестфала и базального ядра Мейнерта, что может быть связано с дефицитом АЦХ. Было показано, что при БА уменьшается латентность и амплитуда зрачкового рефлекса, увеличивается размер зрачка и наблюдается нетипичный ответ на холинергические антагонисты [17]. Обнаружена достоверная положительная корреляция между увеличением размера зрачка и концентрацией Аβ и тау в ЦСЖ. Однако пациенты из данного исследования были членами одной семьи с единой мутацией, поэтому полученные результаты могут быть неприменимы к другим спорадическим формам или вызванными мутацией в другом локусе. Кроме того, размер выборки был небольшим (всего 12 участников, разделенных на две равные группы), что снижает надежность результатов [18]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли изменений зрачков при БА в качестве потенциального маркера БА и нейродегенерации в целом.

Хрусталик и внутриглазная жидкость. Хрусталик человека состоит из трех частей: капсулы, однослойного эпителия и клеток волокон. Волокна хрусталика представляют собой длинные, обычно прозрачные клетки. Как и при БА, при старении хрусталика человека увеличивается агрегация и накопление неправильных, нерастворимых белков [6, 19]. L. E. Goldstein *et al.* (2003) показали, что Аβ выявляется при аутопсии в образцах хрусталика у умерших с БА, и, кроме того, описали характерное отчетливое помутнение корковых слоев хрусталика у данных пациентов. Авторы пришли к выводу, что амилоид образуется в хрусталике самостоятельно, а не транспортируется из ЦНС [20]. J. A. Moncaster *et al.* (2010) обследовали пациентов с синдромом Дауна (СД) [21] (*рис. 1.1/3*). В серии работ с 2012 по 2015 год в ходе изучения хрусталика была выявлена взаимосвязь в развитии кортикальной катаракты с изменением головного мозга при БА. Предположительно, причиной этого могут быть мутации в гене дельта-2-катенина, позже была показана статистически значимая разница в флуоресцентной сигнатуре благодаря использованию сканирующих методов и флуоресцентных лигандов [22–24]. Однако ряд исследователей не смогли идентифицировать в хрусталике отложение Аβ или других патологических маркеров, как и не выявили специфическое помутнение при катаракте у пациентов с БА [11, 25, 26]. Возможно, это связано с несоответствием техники окрашивания, использованием моноклональных антител с разными эпитопами, а также другой модальностью фиксации. Как можно заметить, полученные данные крайне противоречивы. Является ли хрусталик зеркальным отражением нейропатологических изменений мозга и накапливается ли Аβ в хрусталике при доклинической БА, еще предстоит выяснить.

Показано наличие Аβ-40 и Аβ-42 в водянистой влаге, а их уровни сопоставимы с уровнями в ЦСЖ [20, 27]. Несколько последующих исследований идентифицировали ассоциированные с БА патологические белки как в водянистой влаге, так и в стекловидном теле [8, 27]. L. M. Wright *et al.* (2019) одними из первых показали связь уровней Аβ и тау одновременно во внутриглазной жидкости и ЦСЖ со снижением когнитивных функций. Позднее они же выявили легкие цепи нейрофиламентов (НФЛ) в стекловидном теле и сообщили о положительной корреляции между уровнями НФЛ, Аβ-40, Аβ-42 и общим тау [28, 29].

Исследование внутриглазной жидкости и хрусталика в качестве маркера патологии БА представляет определенный интерес, однако выполнение биопсии для скрининга БА нецелесообразно, так как данная манипуляция инвазивна и требует вмешательства в операционной. Тем не менее есть возможность получить доступ к материалу от пациентов, перенесших операцию по удалению катаракты. Поскольку это обычная процедура, исследование данных нейроофтальмических маркеров для БА может быть более популярным. Кроме того, пациенты с катарактой и другими глазными заболеваниями, требующими хирургического вмешательства, подвергаются более высокому риску БА [30–32], поэтому выборочное обследование биоматериала во время операции может служить инструментом раннего скрининга для выявления и последующего наблюдения за данной группой риска.

Сетчатка. Считается, что сетчатка является частью ЦНС и единственной доступной для прямой визуализации нервной тканью. У сетчатки и головного мозга множество общих характеристик, среди них общее онтогенетическое происхождение. Она содержит нейроны, астроглию, микроглию, микрососудистую сеть со сходными морфологическими и физиологическими свойствами и гематоэнцефалический барьер [23, 24, 33]. Из этого следует, что ее клетки могут погибать при нейродегенеративных заболеваниях. Сетчатка состоит из нескольких слоев клеток и может быть разделена на четыре сектора (верхний, нижний, височный и назальный) (*рис. 1.1 и 2*). Одним из характерных признаков ранней стадии БА является нарушение зрения, которое может быть связано со структурными изменениями, такими как дегенерация зрительного нерва. Толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС, *англ.* RNFL) в здоровом глазу составляет около 80 микрометров (мкм) [34] и определяется волокнами зрительного нерва, будучи наиболее толстой вблизи диска и постепенно уменьшаясь по направлению к периферии глазного дна. В связи с дегенерацией ганглиозных клеток (ГКС, *англ.* GCC) погибают их аксоны и истончается слой нервных волокон сетчатки [36]. С возрастом СНВС и другие структуры сетчатки естественным образом изменяются, что затрудняет вывод о том, связано истончение с нейродегенерацией либо со старением [35].

Известно, что образование патологических белков при БА начинается как минимум за полтора-два десятилетия до появления симптомов заболевания, однако общедоступная диагностика на доклиническом этапе пока отсутствует. В настоящее время достоверным методом диагностики является ПЭТ головного мозга с питебургской субстанцией,

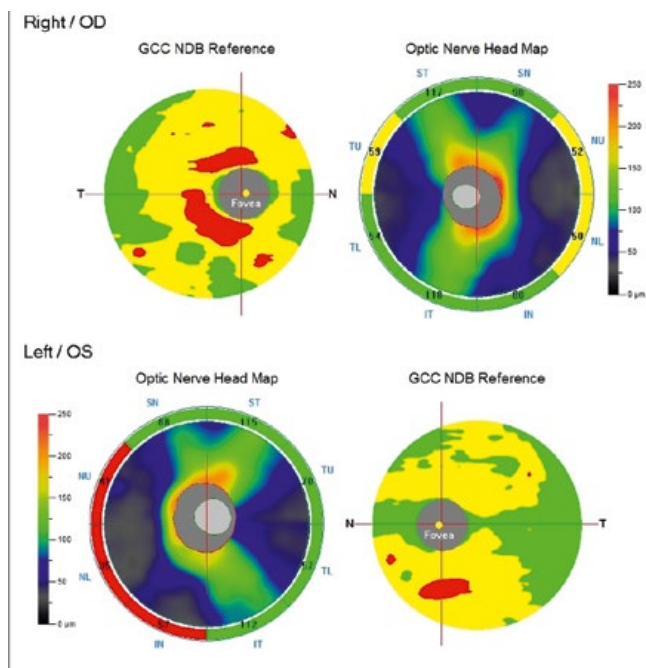


Рисунок 2. Пациент Ж., 69 лет. Болезнь Альцгеймера. ОКТ. По данным ОКТ, на обоих глазах наблюдается снижение толщины слоя ганглионарных клеток в макулярной зоне, секторальное снижение толщины слоя нервных волокон в области диска зрительного нерва

которая демонстрирует доклиническое накопление белка Аβ, однако этот метод является дорогостоящим и малодоступным. На данный момент ведется активный поиск методов скрининга для выявления ранней стадии БА и групп риска, через которые может пройти население в среднем возрасте (от 30 до 60 лет). Существуют перспективные методы сканирования сетчатки, позволяющие выявить признаки БА на самой ранней стадии до появления выраженного когнитивного дефицита. В качестве примера можно привести конфокальную сканирующую лазерную офтальмоскопию (СЛО) и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Визуализация сетчатки *in vivo*, возможно, обеспечит простой и неинвазивный способ фиксации патологических изменений в головном мозге.

Наличие белковых агрегатов в сетчатке может быть использовано для выявления доклинической стадии БА. Аβ-бляшки и тау-клубки были обнаружены в слое ганглиозных клеток трансгенных мышей с БА на преклинической стадии, что значительно ускорило прогрессирование заболевания [37]. Впервые Аβ-бляшки в сетчатке глаза человека были описаны Коронуо – Намаоуи *et al.* (2011) по результатам аутопсии умерших с БА. В этом исследовании использовалась визуализация бляшек Аβ с помощью куркумина, который связывается с ними и флуоресцирует, позволяя также визуализировать сетчатку *in vivo* [38]. Авторы предположили, что накопление Аβ в сетчатке возникает раньше, чем в головном мозге. Аβ-бляшки в сетчатке качественно соответствовали церебральным, а это резко контрастировало с минимальным обнаружением Аβ у здоровых людей того же возраста. Однако в настоящее время точно неизвестно, насколько специфично куркумин связывается с бляшками Аβ [37], например, он связывался с целым рядом белков, в том числе с α-синуклеином при БП [39]. Было отмечено, что различные формы куркуми-

на и куркуминоиды имеют разное сродство с бляшками Аβ. Важно отметить, что куркумин не связывается с неагрегированным Аβ у лиц без БА [40].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) используется для оценки структуры сетчатки и представляет собой инфракрасный интерферометр, на объектном плече которого находится исследуемая ткань, а на опорном плече – референсное зеркало (рис. 2). В одном исследовании СНВС и СГК, измеренные с помощью спектрально-доменной ОКТ у пациентов с болезнью Альцгеймера, были значительно тоньше, чем в контрольной группе [41]. Позднее другие авторы также описали, что средняя толщина СНВС значительно меньше у пациентов с БА по сравнению с пациентами с УКН [35, 41]. В исследовании J. P. Cunha *et al.* (2017) использовался тот же метод для сравнения толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки с общей ее толщиной у пациентов с БА. Установлено, что СНВС был значительно уменьшен в группе пациентов с БА в верхнем височном квадранте [42]. S. Kirbas *et al.* (2013) обнаружили, что истончение СНВС происходит избирательно в верхнем квадранте при БА ($76 \pm 6,7$ мкм) по сравнению с группой контроля ($105 \pm 4,8$ мкм; $p = 0,001$). В остальных трех квадрантах существенной разницы в толщине СНВС не наблюдалось [45]. D. Liu *et al.* сравнили толщину СНВС у лиц с УКН и различной тяжестью БА (легкой, умеренной и тяжелой) и обнаружили значительную разницу между всеми группами в верхнем и нижнем квадрантах, но не в назальном или височном [46]. В первом продольном исследовании лиц с БА на доклинической стадии было обнаружено значительное уменьшение объема макулярной СНВС через несколько лет по сравнению с контрольной группой, а значит, истончение макулярного слоя нервных волокон сетчатки может быть самым ранним маркером доклинической БА [47]. В другом исследовании у пациентов с доклинической БА (Аβ+, по данным ПЭТ) оценка толщины СНВС с помощью спектрально-доменной ОКТ не показала существенных различий с изображениями здоровых людей [43]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что истончение СНВС недостаточно для отличия БА от здоровых лиц [40, 43, 44]. Метаанализ показал, что толщина сетчатки снижается при БА и УКН по сравнению с группой контроля, что еще раз подтверждает, что изменения сетчатки могут отражать нейродегенеративные изменения [40]. Недавно появились данные о новом высокочувствительном тесте визуализации – поляризационно-чувствительной ОКТ, которая может обнаружить двулучепреломление, вызванное повреждением микротрубочек, связанное с БА. Этот метод выглядит перспективным, поскольку двулучепреломление появляется до уменьшения толщины СНВС согласно полученным данным [48]. Позже метод был протестирован на людях, что показало его перспективность в качестве биомаркера ранней стадии БА [49]. В целом истончение СНВС удовлетворяет всем критериям биомаркера для первичной диагностики неврологических заболеваний, включая БА, деменцию с тельцами Леви, БП, рассеянный склероз и др. [50]. Однако до сих пор не было проведено исчерпывающего исследования того, можно ли окончательно дифференцировать какое-либо нейродегенеративное

заболевание, основываясь только на местоположении и степени истончения сетчатки. Различные аппараты для ОКТ имеют разные методы сегментации, осевое разрешение, площадь сканирования и протоколы визуализации. Это может влиять на качество полученного изображения и значительно изменять результат полученной толщины нервного слоя сетчатки [40, 50]. Заболевания глаз, такие как глаукома, также могут привести к истончению СНВС. Это является еще одной проблемой в дополнение к сложности дифференциации между несколькими нейродегенеративными заболеваниями, поскольку СНВС может быть снижена при всех из них. На сегодняшний день для постановки точного диагноза измерение толщины сетчатки должно использоваться в сочетании с другими диагностическими тестами, несмотря на большой потенциал этого метода.

Учитывая относительную сложность сосудистой сети сетчатки, потребовались более тонкие методы визуализации. В настоящее время набирает популярность использование ОКТ-ангиографии (ОКТА) для выделения специфических сосудистых сплетений у пациентов с БА [43, 51, 52, 53]. ОКТ-ангиография – это относительно новая технология, которая предоставляет информацию о ретинохориоидальном микроциркуляторном русле неинвазивным способом. Это дополнительное программное усовершенствование к коммерчески доступной ОКТ предоставляет дополнительную информацию о сосудах, аналогичную той, которую можно получить с помощью ангиограммы, но без использования инвазивного красителя для внутривенного введения. Потеря перicyтов является одним из признаков разрушения гематоэнцефалического барьера при нейродегенерации, однако эта область не является хорошо изученной. В одном из исследований с достаточным размером выборки (56 образцов сетчатки умерших с БА) были количественно определены Аβ-42 и Аβ-40 в кровеносных сосудах сетчатки пациентов с БА, которые были связаны с рецептором тромбоцитарного фактора роста b. Было обнаружено отложение Аβ в микрососудах сетчатки и перicyтах, сопровождающееся значительной потерей последних [54]. Сосудистая плотность сетчатки снижена у пациентов с БА и недементными когнитивными нарушениями (рис. 3). Так, в исследовании S. P. Yoon (2019) была получена самая большая выборка изображений от пациентов с БА и УКН для сравнения с контролем, при этом все пациенты были примерно одного возраста. Было установлено, что перфузия и плотность макулярных сосудов у пациентов с БА значительно снижены по сравнению с контролем и лицами с УКН [51, 52]. В исследовании с участием девяти человек с БА различной степени выраженности было обнаружено уменьшение на 11,2% диаметра венозного столба главной височной вены сетчатки по сравнению с контрольной группой [55]. В более поздней работе продемонстрировано, что венозный кровоток сетчатки в группе пациентов с БА снизился на 38,6%, а диаметр венозного кровеносного столба уменьшился на 13,3% [56]. Помимо сужения сосудов сетчатки, вызывающего снижение кровотока, M.A. Williams *et al.* (2015) доказали, что при альцгеймеровской патологии чаще наблюдаются изменения микрососудов сетчатки, что приводит к обеднению микрососудистой сети и может быть зеркальным отражением изменений, происходящих

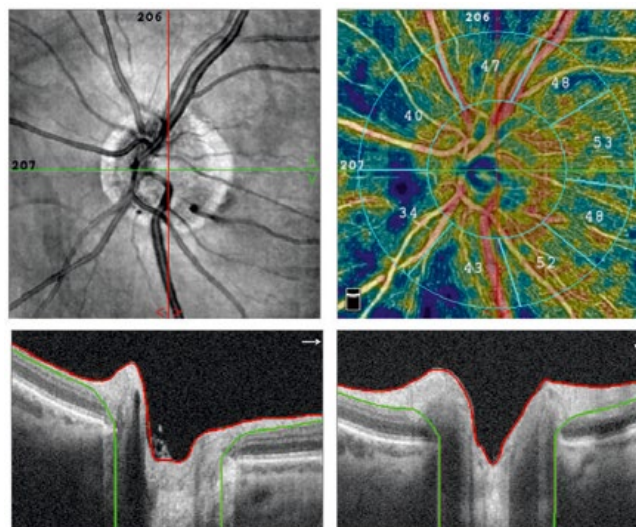


Рисунок 3. Пациент Ж., 69 лет. Болезнь Альцгеймера. ОКТ-ангиография. По данным ангио-ОКТ диска зрительного нерва, определяется снижение сосудистой плотности с височной стороны, параметры экскавации в пределах нормы

в головном мозге [57]. В целом эти исследования позволяют предположить, что сосудистая сеть сетчатки может быть использована в качестве глазного биомаркера наряду с текущей диагностикой БА для оценки доклинической стадии.

Исследование офтальмологических маркеров БА в Российской Федерации

В России активно ведутся исследования офтальмологических маркеров нейродегенерации на передовом уровне. За последние годы проведено несколько крупных работ, посвященных данной области, с применением современных методов визуализации. В. П. Еричев и соавт. (2014) выполняли оценку морфометрических параметров сетчатки и диска зрительного нерва с помощью ОКТ. Ими установлено, что при БА происходит диффузное истончение сетчатки и увеличение параметра уровня глобальных потерь комплекса ГКС в сравнении с когнитивно сохраненными пациентами [58]. Ими же в 2015 году пациентам с БА, глаукомой и контрольной группе выполнялось исследование мультифокальных зрительных вызванных потенциалов (мФ-ЗВП) и ОКТ. При БА авторами описано значительное увеличение латентности мФ-ЗВП при отсутствии выраженных изменений на сетчатке и зрительном нерве, что говорит о более проксимальном уровне поражения зрительного пути при данной патологии. Также проводился иммуногистохимический анализ аутопсийного материала наружного коленного тела на тау-белок и Аβ одного пациента с глаукомой и двух пациентов с болезнью Альцгеймера. Данные маркеры нейродегенерации были обнаружены при обеих патологиях [59].

В работе 2018 года с применением спектрального ОКТ участниками нашей исследовательской группы проведена обработка данных 15 исследуемых (10 человек с БА, 2 – со смешанной энцефалопатией и УКН, 3 – в группе контроля). При БА толщина СГК в фовеолярной области соответствовала низкому баллу по шкале MMSE ($r = 0,74$; $p < 0,05$), что может говорить о связи выраженности клинических проявлений БА и уменьшения толщины сет-

чатки в фовеолярной области [60]. Е. В. Махнович (2019) было установлено, что у пациентов с БА и глаукомой после проведения ОКТ изменения сетчатки выявляются в перифовеолярной области в верхнем и нижнем квадрантах, а при СД – в фовеолярной (центральной) области сетчатки, что несколько разнится с данными предыдущих исследований. Также у больных с БА была выявлена связь более низкого балла при нейропсихологическом тестировании со сниженной толщиной перипапиллярного СНВС в височной и перифовеолярной областях верхнего и нижнего квадрантов сетчатки, СГК и внутреннего плексиформного слоя [61].

Р. Н. Гулиева (2020) обнаружила, что средняя толщина СНВС у пациентов с БА была ниже на 27,0% в височном, верхнем и нижнем квадрантах и на 15,4% – в носовом квадранте. При анализе толщины СГК средняя толщина, толщина в верхнем и нижнем сегментах СГК у пациентов с БА оказались сниженными, однако статистически значимой разницы между показателями обеих групп не отмечалось, но выявлено статистически значимое повышение индексов фокальных и глобальных потерь СГК [62].

Из вышеизложенного следует, что основным методом для поиска офтальмологических маркеров нейродегенерации, в частности БА, в России является ОКТ. Данный метод обследования является неинвазивным, безопасным для пациента и все более доступным в нашей стране. Однако существующие литературные данные не всегда совпадают среди исследователей. Например, нет единого мнения, в какой именно области происходит истончение слоя нервных волокон сетчатки, хотя большая часть ученых, как и зарубежные коллеги, описывают поражение в верхнем височном квадранте. Перспективным является освоение других методик исследования, таких как сканирующая лазерная офтальмоскопия с применением флюоресцирующих, тропных к амилоиду лигандов. Исследования других элементов глаза, таких как хрусталик и роговица, также малочисленны в нашей стране и остаются крайне перспективными.

Заключение

Исследования нейроофтальмологических маркеров для ранней диагностики БА являются многообещающими. Некоторые из них, например хрусталик, доступны в качестве материала для скрининга во время реклинации катаракты, хотя их диагностическая способность остается малоизученной и достаточно спорной. Совсем недавно были обнаружены Аβ, тау, и НФЛ во внутриглазной жидкости у пациентов с когнитивными нарушениями амнестического типа, но необходимы дополнительные исследования, чтобы воспроизвести эти результаты и уточнить, какую роль они могут играть в раннем выявлении БА. Аналогичным образом неинвазивная визуализация сетчатки глаза с помощью ОКТ, СЛО и ОКТА показали перспективные результаты. В будущем может быть рассмотрен комбинированный подход с использованием офтальмологических маркеров, включающий неинвазивную визуализацию сетчатки и обнаружение патологических белков во внутриглазной жидкости, хрусталике или сетчатке. Это сочетание, возможно, станет аналогом системы классификации АТН [1] для БА в виде сочетания визуализации с помощью МРТ- или ПЭТ-сканирования

и обнаружения белков в ЦСЖ. Следовательно, необходимо провести больше исследований в этой области, особенно продольных, позволяющих проследить изменения офтальмологических маркеров у пациентов по мере нарастания когнитивного дефицита. В будущем совершенствование методов обследования и более крупные исследования дополняют существующие данные о том, как нейроофтальмологические маркеры изменяются уникальным образом при деменции альцгеймеровского типа. Это поможет выявить ключевые закономерности, обнаружить новые биомаркеры для ранней диагностики БА и, возможно, разработать новые способы лечения данного заболевания. Исследования в данной области остаются актуальными в наше время.

Список литературы / References

1. Jack C.R. et al. A/T/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016; 87 (5): 539–47. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002923.
2. Wagner S.K., Fu D.J., Faes L. et al. Insights into Systemic Disease through Retinal Imaging-Based Oculomics [published correction appears in *Transl Vis Sci Technol. Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9 (2): 6. DOI: 10.1167/tvst.9.2.6.
3. Boerger M., Funke S., Leha A., et al. Proteomic analysis of tear fluid reveals disease-specific patterns in patients with Parkinson's disease – A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019; 63: 3–9. DOI: 10.1016/j.parkrelid.2019.03.001.
4. Pieragostino D., Lanuti P., Cicalini L. et al. Proteomics characterization of extracellular vesicles sorted by flow cytometry reveals a disease-specific molecular cross-talk from cerebrospinal fluid and tears in multiple sclerosis. *J Proteomics*. 2019; 204: 103403. DOI: 10.1016/j.jpro.2019.103403.
5. Kenny A. Proteins and microRNAs are differentially expressed in tear fluid from patients with Alzheimer's disease. *Scientific reports*. 2019; 9 (1). 15437. DOI: 10.1038/s41598-019-51837-y.
6. Moreau K.L., King J.A. Protein misfolding and aggregation in cataract disease and prospects for prevention. *Trends Mol Med*. 2012; 18 (5): 273–282. DOI: 10.1016/j.molmed.2012.03.005.
7. Gijls M., Nuijts R.M., Ramakers I. et al. Differences in tear protein biomarkers between patients with Alzheimer's disease and controls. *Investig. Ophthalmol*. 2019; 60 (9): 1744.
8. Lim J.K., Li Q.X., He Z. et al. The Eye as a Biomarker for Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2016; 10: 536. DOI: 10.3389/fnins.2016.00536.
9. Wang Y.-R. et al. High-Sensitivity and Trace-Amount Specimen Electrochemical Sensors for Exploring the Levels of β-Amyloid in Human Blood and Tears. *Analytical chemistry*. 2021; 93 (22): 8099–8106. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c04980.
10. Karki H.P. et al. Advances in the development paradigm of biosample-based biosensors for early ultrasensitive detection of Alzheimer's disease. *Journal of nanobiotechnology*. 2021; 19 (1): 72. DOI: 10.1186/s12951-021-00814-7.
11. Dehghani C. et al. Ocular Biomarkers of Alzheimer's Disease: The Role of Anterior Eye and Potential Future Directions. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018; 59 (8): 3554–3563. DOI: 10.1167/iov.18-24694.
12. Dehghani C. et al. Morphometric Changes to Corneal Dendritic Cells in Individuals with Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in neuroscience*. 2020; 14: 556137. DOI: 10.3389/fnins.2020.556137.
13. Al-Janahi E. et al. Corneal Nerve and Brain Imaging in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of Alzheimer's disease*. 2020; 77 (4): 1533–1543. DOI: 10.3233/JAD-200678.
14. Tavakoli M. et al. Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes care*. 2010; 33 (8): 1792–1797. DOI: 10.2337/dc10-0253.
15. Campagnolo M. et al. Corneal confocal microscopy in patients with oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS Vol. 18*, 3 (2013): 269–71. DOI: 10.1111/jns.12036.
16. Ponirakis G. et al. Association of corneal nerve fiber measures with cognitive function in dementia. *Annals of clinical and translational neurology* Vol. 6, 4. 689–697. 2 Mar. 2019. DOI: 10.1002/actn.3.746.
17. Singh A.K., Shilpa V. Use of ocular biomarkers as a potential tool for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Indian journal of ophthalmology* Vol. 68, 4 (2020): 555–561. DOI: 10.4103/ijo.IJO_999_19.
18. Frost S.M. et al. Pupil response biomarkers distinguish amyloid precursor protein mutation carriers from non-carriers. *Current Alzheimer research* Vol. 10, 8 (2013): 790–6. DOI: 10.2174/15672050113109990154.
19. Forester J.V., Dick A.D., McMenamin P.G. et al. *The Eye: Basic Sciences in Practice*, 2016.
20. Goldstein L.E. et al. Cytosolic beta-amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses from people with Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)* Vol. 361, 9365 (2003): 1258–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12981-9.
21. Moncaster J.A. et al. Alzheimer's disease amyloid-beta links lens and brain pathology in Down syndrome. *PLoS one* Vol. 5, 5 e10659. 20 May. 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0010659.
22. Jun G. et al. δ-Catenin is genetically and biologically associated with cortical cataract and future Alzheimer-related structural and functional brain changes. *PLoS one* vol. 7, 9 (2012): e43728. DOI: 10.1371/journal.pone.0043728.
23. Kerbage C. et al. Alzheimer's disease diagnosis by detecting exogenous fluorescent signal of ligand bound to Beta amyloid in the lens of human eye: an exploratory study. *Frontiers in Neurology* Vol. 4, 62. 27 May. 2013. DOI: 10.3389/fneur.2013.00062.
24. Kerbage C. et al. Detection of Amyloid β Signature in the Lens and Its Correlation in the Brain to Aid in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *American Journal of Alzheimer's disease and other dementias* Vol. 30, 8 (2015): 738–45. DOI: 10.1177/1533317513520214.
25. Michael R. Absence of amyloid-beta in lenses of Alzheimer patients: a confocal Raman microspectroscopic study. *Experimental Eye Research* Vol. 119 (2014): 44–53. DOI: 10.1016/j.exer.2013.11.016.

26. Williams E. A. et al. Absence of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes in Eyes of Subjects with Alzheimer Disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology* Vol. 76, 5 (2017): 376–383. DOI: 10.1093/jnen/nlx020.
27. Yu T. C., Okamura R. Quantitative study of characteristic aqueous humor transferrin, serum transferrin and desialylated serum transferrin in aqueous humor. *Japanese Journal of Ophthalmology* Vol. 32, 3 (1988): 268–74.
28. Wright L. M. et al. Association of Cognitive Function with Amyloid- β and Tau Proteins in the Vitreous Humor. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* Vol. 68, 4 (2019): 1429–1438. DOI: 10.3233/JAD-181104.
29. Subramanian M. L. et al. Neurofilament light chain in the vitreous humor of the eye. *Alzheimer's Research & Therapy* Vol. 12, 1111, 17 Sep. 2020. DOI: 10.1186/s13195-020-00677-4.
30. Lee C. S. et al. Associations between recent and established ophthalmic conditions and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the Journal of the Alzheimer's Association* Vol. 15, 1 (2019): 34–41. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.06.2856.
31. Lee C. S. et al. Ophthalmology-Based Neuropathology Risk Factors: Diabetic Retinopathy is Associated with Deep Microinfarcts in a Community-Based Autopsy Study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* Vol. 68, 2 (2019): 647–655. DOI: 10.3233/JAD-181087.
32. Xiao-He H. et al. Association between glaucoma and the risk of Alzheimer's disease: A systematic review of observational studies. *Acta Ophthalmologica* Vol. 97, 7 (2019): 665–671. DOI: 10.1111/aos.14114.
33. Ledig C. et al. Structural brain imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: biomarker analysis and shared morphometry database. *Scientific reports* Vol. 8, 111258, 26 Jul. 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-29295-9.
34. Budenz D. L. et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* Vol. 114, 6 (2007): 1046–52. DOI: 10.1016/j.opht.2006.08.046.
35. Kwon J. Y. et al. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO* Vol. 31, 6 (2017): 548–556. DOI: 10.3341/kjo.2016.0118.
36. Doustar J. et al. Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in neurology* Vol. 8701, 19 Dec. 2017. DOI: 10.3389/fneur.2017.00701.
37. Grimaldi A. et al. Inflammation, neurodegeneration and protein aggregation in the retina as ocular biomarkers for Alzheimer's disease in the 3xTg-AD mouse model. *Cell Death & Disease* Vol. 9, 6685, 7 Jun. 2018. DOI: 10.1038/s41419-018-0740-5.
38. Koronyo-Hamzaoui M. et al. "Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and non-invasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model." *Neuro Image* Vol. 54 Suppl 1 (2011): S204–17. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.020.
39. Jha N. N. et al. Effect of curcumin analogs on α -synuclein aggregation and cytotoxicity. *Scientific Reports* Vol. 628511, 24 Jun. 2016. DOI: 10.1038/srep28511.
40. den Haan J. et al. Different curcumin forms selectively bind fibrillar amyloid beta in post mortem Alzheimer's disease brains: Implications for in-vivo diagnostics. *Acta Neuropathologica Communications* Vol. 6, 175, 9 Aug.
41. Asanad S. et al. The Retina in Alzheimer's Disease: Histomorphometric Analysis of an Ophthalmologic Biomarker. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* Vol. 60, 5 (2019): 1491–1500. DOI: 10.1167/jovs.18-25966.
42. Cunha J. P. et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie vol. 255, 9 (2017): 1827–1835. DOI: 10.1007/s00417-017-3715-9.
43. van de Kreeke J. A. et al. "Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease." *The British Journal of Ophthalmology* Vol. 104, 2 (2020): 157–161. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314127.
44. Zabel P. et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Alzheimer's Disease: A Comparison of Eyes of Patients with Alzheimer's Disease, Primary Open-Angle Glaucoma, and Preperimetric Glaucoma and Healthy Controls." *Medical science monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* Vol. 251001–1008, 5 Feb. 2019. DOI: 10.12659/MSM.914889.
45. Kirbas S. et al. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* Vol. 33, 1 (2013): 58–61. DOI: 10.1097/WNO.0b013e318267fd5f.
46. Liu D., Zhang L., Li Z. et al. (2015). Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 15, 1–5. DOI: 10.1186/s12883-015-0268-6.
47. Santos Cláudia Y. et al. "Change in retinal structural anatomy during the preclinical stage of Alzheimer's disease." *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)* Vol. 10196–209, 7 Feb. 2018. DOI: 10.1016/j.dadm.2018.01.003.
48. Martins R. N. et al. Alzheimer's Disease: A Journey from Amyloid Peptides and Oxidative Stress, to Biomarker Technologies and Disease Prevention Strategies-Gains from AIBL and DIAN Cohort Studies." *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* Vol. 62, 3 (2018): 965–992. DOI: 10.3233/JAD-171145.
49. Colligris P. et al. Ocular Manifestations of Alzheimer's and Other Neurodegenerative Diseases: The Prospect of the Eye as a Tool for the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Journal of Ophthalmology* Vol. 20188538573, 30 Jul. 2018. DOI: 10.1155/2018/8538573.
50. Sánchez D. et al. Usefulness of peripapillary nerve fiber layer thickness assessed by optical coherence tomography as a biomarker for Alzheimer's disease. *Scientific Reports* Vol. 8, 116345, 5 Nov. 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-34577-3.
51. Yoon S. P. et al. Retinal Microvascular and Neurodegenerative Changes in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Control Participants. *Ophthalmology. Retina* Vol. 3, 6 (2019): 489–499. DOI: 10.1016/j.oret.2019.02.002.
52. Yoon S. P. et al. Correlation of OCTA and Volumetric MRI in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina* Vol. 50, 11 (2019): 709–718. DOI: 10.3928/23258160-20191031-06.
53. Querques G. et al. Functional and morphological changes of the retinal vessels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Scientific Reports* Vol. 9, 1, 63, 11 Jan. 2019. DOI: 10.1038/s41598-018-37271-6.
54. Shi H. et al. Identification of early pericyte loss and vascular amyloidosis in Alzheimer's disease retina. *Acta Neuropathologica* Vol. 139, 5 (2020): 813–836. DOI: 10.1007/s00401-020-02134-w.
55. Berisha F. et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* Vol. 48, 5 (2007): 2285–9. DOI: 10.1167/jovs.06-1029.
56. Fekke G. T. et al. Retinal blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)* vol. 1, 2144–51, 23 Apr. 2015. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.01.004.
57. Williams M. A. et al. Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)* vol. 1, 2229–235, 16 May. 2015. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.04.001.
58. Еричев В. П., Панюшкина Л. А. Диагностическая ценность функциональных и морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Национальный журнал Глаукома*. 2014; 13 (2): 5–10.
59. Еричев В. П., Панюшкина Л. А., Туманов В. П. Глаукома и болезнь Альцгеймера: функционально-структурные и морфологические особенности. *X Съезд офтальмологов России. Сборник научных материалов*. Москва, 17–19 июня 2015 г.
60. Климова Г. А., Лобзин В. Ю., Емелин А. Ю., Мальцев Д. С. Оптическая когерентная томография сетчатки при болезни Альцгеймера. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018; 20 (35): 141–141.
61. Климова Г. А., Лобзин В. Ю., Емелин А. Ю., Мальцев Д. С. Оптическая когерентная томография сетчатки при болезни Альцгеймера. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018; 20 (35): 141–141.
62. Мухомов Е. В. автореф. Взаимосвязь когнитивных нарушений и изменений нейроархитектоники сетчатки. дисс. канд. наук. – Москва: 2019; 23 с.
63. Makhovich E. V. Abstract: Interrelation of cognitive disorders and changes in retinal neuroarchitectonics. Ph D. thesis – Moscow: 2019; 23 p.
64. Гулиева Р. Н. Изменения сетчатки при болезни Альцгеймера. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (3): 74–78. DOI: 10.17116/oftalma202013603174.
65. Гулиева Р. Н. Retinal changes in Alzheimer's disease. *Bulletin of Ophthalmology*. 2020; 136 (3): 74–78. DOI: 10.17116/oftalma202013603174.

Статья поступила / Received 25.01.22

Получена после рецензирования / Revised 27.01.22

Принята к публикации / Accepted 28.01.22

Сведения об авторах

Лобзин Владимир Юрьевич, д.м.н., проф., проф. кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова¹, с.н.с. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы², проф. кафедры нервных болезней³. E-mail: vladimirlobzin@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3109-8795

Мальцев Дмитрий Сергеевич, д.м.н., доцент, доцент кафедры офтальмологии, зав. лазерным отделением клиники офтальмологии³. E-mail: glaz.med@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6598-3982

Струментова Елена Сергеевна, врач-невролог клиники, аспирант кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова¹. E-mail: lenavmeda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2867-1223

Бурнашева Мария Андреевна, врач-офтальмолог клиники офтальмологии³. E-mail: maria.andreevna1@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7384-2223

Черемисин Сергей Сергеевич, ординатор-невролог кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова¹. E-mail: cheremisin_sergey@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7685-5257

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

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Струментова Елена Сергеевна. E-mail: lenavmeda@mail.ru

About authors

Lobzin Vladimir Yu., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov¹, senior researcher at Dept of Neuroinfections and Organic Pathology of Nervous System², professor at Dept of Nervous Diseases³. E-mail: vladimirlobzin@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3109-8795

Maltsev Dmitrii S., DM Sci (habil.), assistant professor, assistant professor at Ophthalmology Dept, head of Laser Dept of Ophthalmology Clinic³. E-mail: glaz.med@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6598-3982

Strumentova Elena S., neurologist, 1st year postgraduate student of Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov¹. E-mail: lenavmeda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2867-1223

Burnasheva Maria A., ophthalmologist of Ophthalmology Dept³. E-mail: maria.andreevna1@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7384-2223

Cheremisin Sergey S., 1st year resident of Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov¹. E-mail: cheremisin_sergey@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7685-5257

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

²Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

³Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Strumentova Elena S. E-mail: lenavmeda@mail.ru

For citation: Lobzin V. Yu., Maltsev D. S., Strumentova E. S., Burnasheva M. A., Cheremisin S. S. Ophthalmological markers of Alzheimer's disease. *Medical alphabet*. 2022; (1): 47–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-47-53>

Клинико-психологические и нейровизуализационные характеристики хронической головной боли напряжения у лиц пожилого возраста



Л. В. Чичановская



Т. А. Слюсарь



Т. М. Некрасова



И. Н. Слюсарь



А. Р. Подборский

Л. В. Чичановская, Т. А. Слюсарь, Т. М. Некрасова,
И. Н. Слюсарь, А. Р. Подборский, А. Г. Флакс

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить клинико-психологические и нейровизуализационные характеристики хронической головной боли напряжения (ХГБН) у лиц пожилого возраста.

Материалы и методы. Обследованы 92 пациента с ХГБН (37 мужчин и 55 женщин в возрасте 55–74 лет). Контрольную группу составили 53 человека (21 мужчина и 32 женщины аналогичного возраста), не имевших неврологических жалоб, в том числе на головную боль. Интенсивность боли оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале. Выраженность неврологической симптоматики определяли по шкале NIH-NINDS. Для исследования когнитивных функций использовали скрининговую шкалу оценки психического статуса КШОПС и батарею тестов для оценки лобной дисфункции БЛАД. Память оценивали по результатам субтеста «Память» КШОПС и теста «10 слов». Уровень внимания исследовали с помощью пробы Шульте, беглость речи – в субтесте «Беглость речи» БЛАД и в тесте вербальных ассоциаций, зрительно-пространственные функции оценивали с помощью теста рисования часов. Магнитно-резонансную томографию головы проводили на томографе Magnetom Impact Expert (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл в T₁- и T₂-режимах. Определяли локализацию и выраженность лейкоареоза, признаки наружной и внутренней атрофии мозга, измеряли линейные размеры передних рогов и центральных отделов тел боковых желудочков, вычисляли индексы передних рогов и тел боковых желудочков.

Результаты. Пациенты с ХГБН характеризовались клинической и когнитивной гетерогенностью – частой нестандартной характеристикой боли, выраженным полиморфизмом алгических проявлений, высокой частотой коморбидных расстройств, когнитивной дисфункции и соматической тягостности, высокой представленностью лейкоареоза, наружной и внутренней гидроцефалии по данным МРТ-исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая головная боль напряжения, когнитивные расстройства, память, внимание, магнитно-резонансная томография, гидроцефалия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical, psychological and neuroimaging characteristics of chronic tension headache in elderly persons

L. V. Chichanovskaya, T. A. Slyusar, T. M. Nekrasova,
I. N. Slyusar, A. R. Podborskiy, A. G. Flax

Tver State Medical University, Tver, Russia

SUMMARY

The aim of the study. To study clinical, psychological and neuroimaging characteristics of chronic tension headache (CTH) in the elderly.

Materials and methods. 92 patients with CHTHN (37 men and 55 women aged 55–74 years) were examined. The control group consisted of 53 people (22 men and 31 women of the same age) who did not have neurological complaints, including headache. Pain intensity was assessed on a 10-point visual analogue scale. The severity of neurological symptoms was determined using the NIH-NINDS scale. For the study of cognitive functions, a short scale for assessing mental status was used Mini Mental State Examination (MMSE) and a frontal assessment battery (FAB). Memory was assessed according to the results of the memory subtest MMSE and the 10 words test. The level of attention was studied using the Schulte table, speech fluency – in the «fluency of speech» subtest of the FAB and in the test of verbal associations, visuospatial functions were assessed using the clock drawing test. Memory was assessed by the results of the subtest of memory MMSE and the 10-words test. The level of attention was studied using the Schulte table, the fluency of speech – in the subtest 'fluency of speech' FAB and in the verbal association test, visuospatial functions were assessed using the clock drawing test. Magnetic resonance imaging of the head was performed on a Magnetom Impact Expert (Siemens, Germany) tomograph with a magnetic field strength of 1.5 Tesla in T₁ and T₂ modes. The localization and severity of leukoaraiosis, signs of external and internal atrophy of the brain were determined, the linear dimensions of the anterior horns and central sections of the bodies of the lateral ventricles were measured, and the indices of the anterior horns and bodies of the lateral ventricles were calculated.

Results. Patients with chronic tension headache were characterized by clinical and cognitive heterogeneity: frequent «non-standard» characteristics of headache, severe polymorphism of algic manifestations, high frequency of comorbid disorders, cognitive dysfunction and somatic burden, high representation of leukoaraiosis, external and internal hydrocephalus according to MRI study.

KEY WORDS: chronic tension headache, cognitive disorders, memory, attention, magnetic resonance imaging, hydrocephalus.

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

Введение

Головная боль напряжения является наиболее распространенной формой первичной головной боли, в разных странах мира она встречается у 32–70% взрослых лиц; большинство случаев ГБН приходится на эпизодическую форму [1]. Актуальность головной боли напряжения как клинической проблемы позднего возраста возрастает в связи с увеличением популяции пожилых людей во всех странах мира, что приводит к росту обращаемости пожилых пациентов с жалобами на головную боль к неврологам и врачам общей практики [2, 3]. Клинические характеристики головной боли напряжения изучены в основном у пациентов молодого и зрелого возраста [4, 5], у подростков [6] и в гораздо меньшей степени у пожилых людей.

Цель исследования

Изучить клинико-психологические и нейровизуализационные характеристики хронической головной боли напряжения у лиц пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

Обследованы 92 пациента с хронической головной болью напряжения (ХГБН) (37 мужчин и 55 женщин в возрасте 55–74 лет, средний возраст $65,6 \pm 2,8$ года). Контрольную группу составили 53 условно здоровых пожилых человека (21 мужчина и 32 женщины, средний возраст $69,3 \pm 4,2$ года), не имевших неврологических жалоб, в том числе на головную боль.

Диагноз ХГБН ставился согласно критериям Международной классификации головных болей [7].

Критерии включения больных в исследование: возраст от 55 до 74 лет; подтвержденный клинический диагноз ХГБН; длительность анамнеза ХГБН более 6 месяцев; отсутствие тяжелых текущих соматических, неврологических, психиатрических и эндокринных заболеваний; среднее или высшее образование. Критерии исключения: наличие текущих тяжелых соматических, неврологических, психиатрических, эндокринных и онкологических заболеваний, перенесенный инсульт или любое другое органическое заболевание головного мозга, деменция, абзусный фактор – злоупотребление лекарственными препаратами (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, опиаты, комбинированные средства).

Все больные были обследованы по общепринятым клиническим методикам с применением дополнительных методов (клинический и биохимический анализ крови и мочи, ЭКГ (Эхо-КГ), при необходимости – рентгенография шейного и поясничного отделов позвоночника и др.) и привлечением соответствующих специалистов (терапевт, кардиолог, окулист и др.). Клинический анализ ХГБН проводили по стандартному протоколу обследования больных с головной болью [4]. Интенсивность боли оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Выраженность неврологической симптоматики определяли по шкале NIH-NINDS [8].

Для исследования когнитивных функций использовали краткую шкалу оценки психического статуса КШОПС (Mini Mental State Examination, MMSE) [9] и батарею тестов для оценки лобной дисфункции БТЛД (Frontal Assessment

Battery, FAB) [10]. Память оценивали по результатам субтеста «Память» КШОПС и теста «10 слов» [11]. Уровень внимания исследовали с помощью таблицы Шульте [12], беглость речи – в субтесте «Беглость речи» БТЛД и в тесте вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), зрительно-пространственные функции оценивали с помощью теста рисования часов [13].

Нейровизуализационное исследование – магнитно-резонансную томографию (МРТ) головы – проводили в лечебно-диагностическом центре Тверского филиала Международного института биологических систем на томографе Magnetom Impact Expert (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. МРТ-исследование мозга проводилось в T_1 - и T_2 -режимах в аксиальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях. Определяли преимущественную локализацию и выраженность лейкоареоза (ЛА) по 5-балльной шкале [14], признаки наружной и внутренней атрофии мозга (расширение кортикальных борозд и боковых желудочков мозга), на соответствующих срезах измеряли линейные размеры передних рогов и центральных отделов тел боковых желудочков, вычисляли индекс передних рогов и индекс тел боковых желудочков [15].

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием критериев Стьюдента для проверки гипотез соотносительной значимости различия средних показателей. Связь параметров изучали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Пирсона. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. При статистическом анализе использовались программы Microsoft Excel, Statistic 6.0 и стандартный пакет программ SPSS 13.0 для Windows.

Результаты и обсуждение

Хроническая головная боль напряжения у пожилых пациентов характеризовалась преобладанием двусторонних болей височно-лобной локализации, средней интенсивности (5–6 баллов по ВАШ), давящего или сжимающего характера. У пожилых пациентов отмечалось разнообразие субъективных характеристик головной боли: отсутствие у 44,6% пациентов типичного и привычного описания сдавливающей или стягивающей боли, преобладание у них нестандартных определений своих ощущений (ноющая боль, «тяжесть в голове», трудно вербализуемое «чувство дискомфорта» и др.).

Подобная характеристика ХГБН у пожилых лиц, вероятно, отражает нарушения у них взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем в результате возрастзависимого нейротрансмиттерного дисбаланса [16]. Последний проявляется функциональной недостаточностью когнитивного и избыточностью эмоционально-аффективного компонентов центральных механизмов восприятия боли [17, 18], что в значительной степени объясняет трудности вербализации и неопределенности формулировок своих ощущений пожилыми больными. Вместе с тем своеобразие клинической картины ГБН у части пожилых пациентов могло зависеть и от соматической отягощенности, влияющей на порог восприятия боли, формирование субъективного ощущения боли и эмоциональные реакции [19, 20].

Таблица 1
Показатели когнитивных функций по субтестам КШОПС у больных с ХГБН и у лиц контрольной группы (баллы, $M \pm m$)

Субтест КШОПС	Группы обследованных	
	ХГБН (n = 92)	Контроль (n = 53)
Ориентировка во времени	5,09 $\pm$ 0,07	5,07 $\pm$ 0,06
Ориентировка в месте	5,07 $\pm$ 0,09	5,11 $\pm$ 0,08
Восприятие (повторение 3 слов)	3,06 $\pm$ 0,08	3,10 $\pm$ 0,07
Концентрация внимания и счет (отнимание от 100 по 7)	3,04 $\pm$ 0,20*	3,82 $\pm$ 0,31
Память (припоминание 3 слов)	2,07 $\pm$ 0,22	2,86 $\pm$ 0,31
Речевые функции:		
• называние предметов	1,87 $\pm$ 0,20	2,08 $\pm$ 0,23
• повторение предложения «Никаких если и [или] но»	0,44 $\pm$ 0,07*	0,65 $\pm$ 0,08
• закройте глаза	0,93 $\pm$ 0,07	0,95 $\pm$ 0,06
• напишите предложение	0,95 $\pm$ 0,05	0,98 $\pm$ 0,08
• срисуйте рисунок	0,57 $\pm$ 0,06*	0,73 $\pm$ 0,07
3-этапная команда (проба Хэда)	2,83 $\pm$ 0,15	2,94 $\pm$ 0,21
Суммарный балл	25,70 $\pm$ 0,50	28,10 $\pm$ 0,60

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: М – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверные различия показателя по сравнению с контролем.

Таблица 2
Показатели когнитивных функций по субтестам БТЛД у больных с ХГБН и у лиц контрольной группы (баллы, $M \pm m$)

Субтест БТЛД	Группы обследованных	
	ХГБН (n = 92)	Контроль (n = 53)
Концептуализация: ответы на вопросы «Что общего...?»	2,44 $\pm$ 0,25	2,90 $\pm$ 0,41
Динамический праксис: серия «Кулак – ребро – кисть»	2,21 $\pm$ 0,11*	2,85 $\pm$ 0,14
Простая реакция выбора: выстукивание ритма	2,64 $\pm$ 0,12	2,61 $\pm$ 0,23
Усложненная реакция выбора	2,05 $\pm$ 0,10*	2,72 $\pm$ 0,11
Хватательный рефлекс	2,57 $\pm$ 0,17	2,92 $\pm$ 0,19
Суммарный балл	13,91 $\pm$ 0,91	14,98 $\pm$ 0,92

Таблица 3
Показатели внимания и беглости речи у пациентов с ХГБН и у лиц контрольной группы ($M \pm m$)

Тест (субтест)	Группы обследованных	
	ХГБН (n = 92)	Контроль (n = 53)
Проба Шульте, с	40,50 $\pm$ 2,70**	20,10 $\pm$ 1,40
Субтест БТЛД «беглость речи», баллы	1,68 $\pm$ 0,14*	2,18 $\pm$ 0,13
Вербальные ассоциации (число слов за 1 минуту):		
• литеральные	14,30 $\pm$ 0,30*	18,50 $\pm$ 0,10
• категориальные	14,10 $\pm$ 0,10*	19,40 $\pm$ 0,20

Основными провоцирующими ХГБН факторами являлись эмоциональное напряжение (85,8%), умственная нагрузка (79,3%), переутомление, плохой или недостаточный сон, перемена погоды. В структуре коморбидных болевых синдромов у пожилых пациентов преобладали артралгии (20,7%) и шейный миофасциальный болевой синдром (12,0%), которые встречались достоверно чаще, чем у пожилых лиц контрольной группы (соответственно 13,2 и 3,8%; $p < 0,05$). Интенсивность суставных болей у пациентов с ХГБН была умеренной ($6,8 \pm 0,2$ балла).

При неврологическом исследовании пожилых пациентов с ХГБН выявлялись признаки, характерные для «доброкачественного» старения [21]: замедление походки (25,0%); легкие координаторные нарушения (22,9%); снижение амплитуды глубоких рефлексов, чаще ахилловых (19,6%); аксиальные рефлексy (16,3%); сужение зрачков (17,4%); снижение реакции на конвергенцию и аккомодацию (15,2%); снижение или отсутствие брюшных рефлексов (10,9%). Представленность этих признаков и выраженность неврологической симптоматики у больных с ХГБН ($3,09 \pm 0,22$ балла) и у лиц контрольной группы ($2,41 \pm 0,28$ балла) статистически значимо не различались.

Суммарные баллы скрининговых нейропсихологических тестов у больных с ХГБН и у лиц контрольной группы достоверно не различались. Полученные значения (КШОПС не ниже 25 баллов, БТЛД не ниже 12 баллов и тест рисования часов не ниже 9 баллов) свидетельствовали об отсутствии у обследованных лиц когнитивных расстройств дементного уровня.

Результаты обследования больных с ХГБН и лиц контрольной группы по субтестам КШОПС представлены в таблице 1, из которой следует что больные с ХГБН статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от пожилых лиц контрольной группы по субтестам «Концентрация внимания и счет» (отнимание от 100 по 7), «Повторение предложения „никаких если и [или] но“» и «Рисунок».

Результаты нейропсихологического обследования по субтестам БТЛД приведены в таблице 2. По результатам анализа теста БТЛД пациенты с ХГБН достоверно ($p < 0,05$) отличались от контрольной группы по показателям субтестов «Динамический праксис» и «Усложненная реакция выбора».

Таким образом, при оценке когнитивной сферы у пожилых больных с ХГБН по суммарному баллу скрининговых шкал не выявлено когнитивных нарушений дементного уровня. Вместе с тем, по сравнению с контрольной группой, у них отмечены более низкие результаты выполнения сложных проб, требующих поддержания устойчивого внимания (субтесты КШОПС «Концентрация внимания и счет», «Повторение предложения „никаких если и [или] но“», «Рисунок»; субтесты БТЛД «Динамический праксис», «Усложненная реакция выбора»). Показатели субтестов этих шкал у больных с ХГБН были статистически значимо ниже, чем в контроле ($p < 0,05$).

Результаты анализа показателей внимания и беглости речи представлены в таблице 3, из которой следует, что время выполнения пробы Шульте у пациентов с ХГБН превышало аналогичный показатель контроля ($p < 0,01$), что указывало на снижение у них скорости реакции и способности концентрировать внимание. Результаты выполнения субтеста БТЛД «Беглость речи» у больных с ХГБН были ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). В тестах на литеральные и категориальные вербальные ассоциации пациенты с ХГБН, по сравнению с контролем, называли достоверно меньшее количество слов за минуту. Таким образом, у больных с ХГБН измененными оказались

нейропсихологические показатели, отражающие способность к концентрации внимания, скорости образования ассоциаций и речевой продукции.

При исследовании памяти у пациентов с ХГБН и лиц контрольной группы установлено, что средний балл по субтесту «Память» КШОПС (припоминание трех слов) у пациентов с ХГБН ($2,3 \pm 0,3$ балла) и у лиц контрольной группы ($2,6 \pm 0,2$ балла) достоверно не различался. В тесте «10 слов» по объему запоминаемых в процессе заучивания слов значимых различий между больными с ХГБН и контролем не получено. При отсроченном воспроизведении (после интерферирующего задания) больные с ХГБН называли достоверно меньшее количество слов ($6,7 \pm 0,8$ балла) по сравнению с лицами контрольной группы ($8,1 \pm 0,5$; $p < 0,05$).

При исследовании зрительно-пространственных функций средний балл теста «Рисование часов» у больных с ХГБН был несколько ниже ($9,1 \pm 0,7$ балла), чем у пожилых лиц контрольной группы ($9,3 \pm 0,8$ балла).

В целом при оценке состояния когнитивной сферы обследованных больных с ХГБН, а также лиц контрольной группы нарушений дементного уровня выявлено не было. Вместе с тем по некоторым субтестам шкал КШОПС и БТЛД («Концентрация внимания и счет», «Беглость речи», «Повторение предложения», «Динамический праксис») показатели у больных с ХГБН были статистически значимо ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). В результате анализа показателей внимания (проба Шульте) и беглости речи (вербальные литеральные и категориальные ассоциации) у больных с ХГБН установлено снижение нейропсихологических показателей, отражающих способность к концентрации внимания, скорости образования ассоциаций и речевой продукции. По данным литературы, выявленные при нейропсихологическом тестировании больных с ХГБН изменения могли свидетельствовать о наличии у них нарушений процессов нейродинамического и регуляторного характера [22–24].

В соответствии с алгоритмом исследования когнитивной сферы у пожилых лиц [23] был проведен синдромальный анализ выявленных у пациентов с ХГБН недементных когнитивных нарушений, то есть проведена оценка соответствия полученных результатов нейропсихологического обследования больных с ХГБН и пожилых лиц группы контроля современным критериям синдрома умеренных и легких когнитивных нарушений [25–29].

Проведенный анализ позволил дифференцировать выявленные недементные нарушения следующим образом: легкие когнитивные нарушения (ЛКН) диагностированы у 37,0%, умеренные когнитивные расстройства (УКР) – у 25,0% больных, у 38,0% пациентов с ХГБН когнитивные нарушения отсутствовали. В контрольной группе ЛКН были у 32,1%, УКР – у 11,3%, у 56,6% пациентов нейропсихологическое обследование когнитивных расстройств не выявило. Отмечена определенная зависимость когнитивных расстройств от возраста пациентов. Средний возраст больных с УКР оказался достоверно выше, чем возраст пациентов с ЛКН (соответственно $69,4 \pm 7,4$; $64,2 \pm 7,8$ и $64,7 \pm 8,2$ года; $p < 0,05$).

Таким образом, обследованные пациенты с ХГБН характеризовались когнитивной гетерогенностью. В структуре когнитивных расстройств у них преобладали ЛКН (37,0%), представленность УКР также была значительной (25,0%) и зависела от возраста пациентов (чаще встречались в возрасте старше 65 лет). Группа пожилых лиц контрольной группы по состоянию когнитивной сферы также оказалась гетерогенной: недементные когнитивные расстройства выявлены у 43,4%, из них ЛКН – у 32,1%, УКР – у 11,3% обследованных.

Анализ результатов нейропсихологического тестирования пожилых больных с ХГБН показал, что основную роль в механизмах развития когнитивных нарушений у них играют недостаточность процессов нейродинамического характера и нарушение регуляции произвольной деятельности. Нейродинамический характер когнитивных нарушений у больных с ХГБН подтверждался выявленными у них отличиями от контрольной группы показателей в тестах, отражающих способность к концентрации внимания, скорость образования ассоциаций и речевой продукции (проба Шульте, субтест «Беглость речи» БТЛД, субтест «Концентрация внимания, серийный счет» КШОПС, тест вербальных ассоциаций, отсроченное воспроизведение после интерферирующей пробы в «тесте 10 слов»). Согласно теории системной динамической локализации высших мозговых функций [22] подобный профиль когнитивных расстройств может свидетельствовать о нарушении функционирования первого (нейродинамического) функционального блока, включающего восходящую активирующую ретикулярную систему, неспецифические ядра таламуса, другие подкорковые структуры, а также лимбическую систему, то есть структуры, отвечающие за оптимальный уровень бодрствования, концентрацию и устойчивость внимания, мотивационно-эмоциональное обеспечение высших мозговых функций [23, 30–32]. Нейрохимические механизмы нарушения функционирования этого блока связывают с недостаточностью восходящей ацетилхолинергической, норадреналинергической и дофаминергической нейротрансмиссии [16, 24].

Наличие дизрегуляторной составляющей когнитивных нарушений у пожилых пациентов с ХГБН подтверждалось достоверным снижением у них по сравнению с контролем показателей в субтестах БТЛД («Динамический праксис» и «Реакции выбора») и КШОПС (рисунок «Два пересекающихся пятиугольника с равными углами»), в ходе выполнения которых отмечались затруднения в реализации программы в виде «застывания» (персеверации), повышенной отвлекаемости и импульсивности. Подобные нарушения могут указывать на дисфункцию третьего функционального блока, включающего префронтальную и премоторную кору и ее связи с подкорковыми образованиями, в основном с дорсолатеральной головкой хвостатого ядра (дорсолатеральный префронтальный круг) [22]. Патологической основой дизрегуляторных нарушений считается функциональное разобщение лобных долей и подкорковых церебральных образований вследствие изменений белого вещества головного мозга [23].

Таким образом, развитие недементных когнитивных расстройств у пожилых пациентов с ХГБН является следствием сложного взаимодействия многих факторов, приводящих к нарушению нейродинамических и регуляторных процессов и проявляющихся легкими и умеренными когнитивными нарушениями.

При проведении МРТ головного мозга патологические изменения структуры головного мозга выявлены у большинства пожилых пациентов с ХГБН и характеризовались снижением плотности белого вещества (лейкоареоз) (100,0%), легкими (29,3%) или умеренными (32,6%) признаками наружной атрофии и внутренней гидроцефалией (54,3%). Локализация лейкоареоза у пациентов пожилого возраста с ХГБН следующая: передний (вокруг передних отделов тел и передних рогов боковых желудочков) – у 41,3%, задний – у 38,0%, боковой – у 20,7% пациентов. Выраженность лейкоареоза в баллах составляла соответственно: переднего – $1,51 \pm 0,37$, заднего – $1,02 \pm 0,26$, бокового – $1,30 \pm 0,31$. Средний балл переднего ЛА коррелировал с баллом БТЛД ($r = 0,51$).

Передний ЛА преобладал у больных с ХГБН с наличием артериальной гипертензии (АГ) – у 42,4%, тогда как у обследованных с ХГБН без АГ передний лейкоареоз выявлялся у 35,9% больных. Реже у больных с ГБН и АГ выявлялся задний (32,6%) и боковой (20,5%) лейкоареоз, тогда как у пациентов с ХГБН без АГ он был зарегистрирован соответственно у 28,3 и у 22,8% (различия недостоверны).

Таким образом, изменения белого вещества в передних отделах мозга чаще выявлялись у пациентов с ХГБН, имеющих АГ. Клиническое значение переднего ЛА у больных с ХГБН подтверждалось наличием его взаимосвязей с показателями когнитивной сферы.

Представленность наружной атрофии головного мозга у пациентов с ХГБН была следующей: расширение субарахноидального пространства выявлялось у всех (100,0%) больных, расширение базальной цистерны – у 20,7%, локализация наружной атрофии мозга преимущественно по конвексальной поверхности полушарий регистрировалась у 46,7%, по конвексальной поверхности мозга и в области боковых щелей – у 25,0%, по конвексальной поверхности мозга преимущественно в лобно-теменной области – у 25,0%, локально – у 20,6% больных.

Внутренняя гидроцефалия выявлена у 53,3% пациентов с ХГБН. Наиболее частыми были увеличенные боковые желудочки (87,5%), III (48,0%) и IV (15,6%) желудочки мозга. Относительные и линейные размеры желудочков мозга у пациентов с ХГБН были следующими: индекс передних рогов – 27,5 (возрастная норма: 28,2–29,4), индекс тел боковых желудочков – 38,4 (возрастная норма: 22,6–26,0), передние рога – 3,7 (возрастная норма – 5,8), тела боковых желудочков: левое – 6,7, правое – 6,6 (возрастная норма 9,4); III желудочек – 3,2 (возрастная норма 3,9), IV желудочек – 1,0. Индекс тел боковых желудочков у пациентов с ХГБН был выше возрастной нормы. Линейные размеры тел боковых желудочков, передних рогов, III желудочка в пределах возрастной нормы. Таким образом, увеличение относительных размеров боковых желудочков у обследованных пациентов выше возрастной нормы свидетельствовало о наличии у них внутренней гидроцефалии.

Другие изменения МРТ головного мозга у пациентов с ХГБН встречались реже: у 17,4% больных выявлен уменьшенный вертикальный размер гипофиза до 0,3–0,4 см, у 10,9% – «пустое» турецкое седло, у 12,0% – мальформация Киари.

Заключение

Клиническими особенностями ХГБН у пожилых пациентов являются следующие: частая нестандартная характеристика боли, умеренная (от 4 до 7 баллов по ВАШ) и в большинстве случаев изменчивая интенсивность и длительность головной боли, редкость и слабая выраженность сопровождающих симптомов; высокая представленность коморбидных расстройств, когнитивной дисфункции; соматическая отягощенность. Пациенты с ХГБН характеризовались когнитивной гетерогенностью: в структуре когнитивных расстройств у них преобладали легкие когнитивные нарушения, однако представленность умеренных когнитивных расстройств также была значительной и зависела от возраста пациентов (они чаще встречались в возрасте старше 65 лет). Патологические изменения структуры головного мозга, по данным МРТ-исследования, были выявлены у большинства пожилых пациентов с ХГБН и характеризовались снижением плотности белого вещества (лейкоареоз), легкими или умеренными признаками наружной атрофии и внутренней гидроцефалией.

Список литературы/References

1. Бойко А.Н. Боль в неврологии. Трудный пациент. 2003. Т. 1, № 4. С. 39–42.
Boyko A.N. Pain in neurology. Difficult Patient. 2003. V. 1, No. 4. P. 39–42.
2. Алексеев В.В. Боль в пожилом возрасте. Consilium Medicum. 2006. Т. 8, № 12. С. 1366–1369.
Aleksseev V.V. Pain in old age. Consilium Medicum. 2006. V. 8, No. 12. P. 1366–1369.
3. Lyndberg A.C., Rasmussen B.K., Jorgensen T., Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period. A Danish population survey. Eur. J. Epidemiol. 2005. 20, 243–249.
4. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001.
Wayne A.M. Pain syndromes in neurological practice. M.: MEDpress-inform, 2001.
5. Жулев Н.М. Головная боль (диагностика и лечение). СПб МАПО, 2005.
Zhulev N.M. Headache (diagnosis and treatment). SPb MAPO, 2005.
6. Юдельсон Я.Б., Рачин А.П. Клинико-психологическая характеристика головной боли напряжения у детей и подростков. Неврологический журнал. 2003. 8, № 5. С. 32–35.
Yudelson Ya.B., Rachin A.P. Clinical and psychological characteristics of tension headache in children and adolescents. Neurological journal. 2003. V. 8, No. 5. P. 32–35.
7. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia, 2013, 33, 629–808.
8. Goldstein L.B., Bertels C., Davis J.N. Interrater reliability of the NIH stroke scale. Arch. Neurol. 1989. 46, P. 660–662.
9. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. 1975. 12. P. 189–198.
10. Dubois B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. Neurology. 2000. 55. P. 1621–1626.
11. Dubois B. The 5-word Test: A Simple and Sensitive Test for the Diagnosis of Alzheimer's disease. Paris, 2002. P. 19.
12. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. Методики для исследования внимания и психомоторных реакций. Клиническая психология. М., 2002. С. 57–69.
Bleicher V.M., Kruk I.V., Bokov S.N. Methods for the study of attention and psychomotor reactions. Clinical Psychopathology. M., 2002. P. 57–69.
13. Lezak M.D. Neuropsychology assessment. NY: University Press, 1983.
14. Mäntylä R. Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Stroke. 1997. 28. P. 1614–1623.
15. Lenoir M.E. Pharmacoprophylaxis of tension-type headache. Curr. Pain Headache Rep. 2005. 9 (6). P. 442–447.
16. Скоромец А.А. Нейромедиаторы при старении головного мозга. М., 2005.
Skorometz A.A. Neurotransmitters in brain aging. M., 2005.
17. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997.
Kryzhanovskiy G.N. General pathophysiology of the nervous system. M.: Medicine, 1997.

18. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. Kukushkin M.L., Khitrov N.K. General pathology of pain. M.: Medicine, 2004.
19. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Генез полиморбидности. Клиническая геронтология. 2001. 7, 1–2. С. 3–5. Lazebnik L.B., Drozdov V.N. Genesis of polymorbidity. Clinical gerontology. 2001. 7, 1–2. pp. 3–5.
20. Dodick D.W. Chronic daily headache. N. Engl. J. Med. 2006, 354 (8), 884.
21. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение. Методические рекомендации. М., 2005. Damulin I.V. Dyscirculatory encephalopathy: pathogenesis, clinic, treatment. M., 2005.
22. Лурия А.Р. Высшие корковые функции. М., 2000. С. 357–383. Luria A.R. Higher cortical functions. M., 2000. P. 357–383.
23. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР МЕД, 2003. Zakharov V.V., Yakhno N.N. Memory disorders. M.: GEOTAR MED, 2003.
24. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2004. № 1. С. 4–8. Yakhno N.N., Zakharov V.V. Mild cognitive impairment in the elderly. Neurological journal. 2004. No. 1. P. 4–8.
25. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии. 2005. № 2. С. 13–17. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Syndrome of moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. Journal of Neurology and Psychiatry. 2005. No. 2. P. 13–17.
26. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, психиатрия, психосоматика. 2012. № 2. С. 16–19. Zakharov V.V. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairment. Neurology, psychiatry, psychosomatics. 2012. No. 2. P. 16–19.
27. Gauthier S., Touchon J. Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice. Alzheimer's Dis Relat Dis Ann. 2004. P. 61–70.
28. Farooq M.U., Gorelick P.B. Vascular Cognitive Impairment. Cardiovascular disease and stroke. 2013. Vol. 15. P. 330.
29. Petersen R.S., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and Practice in Alzheimer's Disease. 2005. 10. P. 24–32.
30. Cook I.A. Cognitive and physiologic correlates of subclinical structural brain disease in elderly healthy control subjects. Arch. Neurol. 2002. 59. P. 1612–1620.
31. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache – possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia. 2000. 20, 486–508.
32. Gibson S.J., Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and perceptual experience of pain. Clin J Pain. 2004. 20. P. 227–239.

Статья поступила / Received 24.01.22

Получена после рецензирования / Revised 25.01.22

Принята к публикации / Accepted 26.01.22

Сведения об авторах

Чичановская Леся Васильевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, реабилитации и нейрохирургии. ORCID: 0000-0001-5956-2306
Слюсарь Татьяна Александровна, д.м.н., проф. ORCID: 0000-0002-4952-7669
Некрасова Татьяна Михайловна, к.м.н., ассистент. ORCID: 0000-0002-9360-1547
Слюсарь Ирина Николаевна, клинический психолог. ORCID: 0000-0003-4857-2182
Подборский Андрей Робертович, врач-рентгенолог. ORCID: 0000-0002-9324-8034
Флакс Александр Григорьевич, аспирант

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Автор для переписки: Слюсарь Татьяна Александровна. E-mail: slyusar.t@inbox.ru

About author

Chichanovskaya Lesya V., DM Sci, professor, head of Dept of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-5956-2306
Slyusar Tatyana A., DM Sci, professor. ORCID: 0000-0002-4952-7669
Nekrasova Tatyana M., PhD Med, assistant. ORCID: 0000-0002-9360-1547
Slyusar Irina N., clinical psychologist. ORCID: 0000-0003-4857-2182
Podborsky Andrey R., radiologist. ORCID: 0000-0002-9324-8034
Flaks Alexander G., post-graduate student

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding author: Slyusar Tatyana A. E-mail: slyusar.t@inbox.ru

Для цитирования: Чичановская Л.В., Слюсарь Т.А., Некрасова Т.М., Слюсарь И.Н., Подборский А.Р., Флакс А.Г. Клинико-психологические и нейровизуализационные характеристики хронической головной боли напряжения у лиц пожилого возраста. Медицинский алфавит. 2022; (1): 54–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-54-59>

For citation: Chichanovskaya L.V., Slyusar T.A., Nekrasova T.M., Slyusar I.N., Podborsky A.R., Flaks A.G. Clinical, psychological and neuroimaging characteristics of chronic tension headache in elderly persons. Medical alphabet. 2022; (1): 54–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-54-59>



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



АДР Ассоциация
детских ревматологов
ASPIRRE Russian Association of
Pediatric Rheumatology



Национальный медицинский
исследовательский Центр
Здоровья Детей



**IV Всероссийский Конгресс
Детских Ревматологов
с международным участием
21–23 апреля 2022 г.**

ONLINE

Церебральный инсульт у больных со злокачественными новообразованиями (обзор литературы)



А. П. Борсуков



И. А. Лебедев



Д. А. Некрасов



Е. В. Захарчук



Ю. В. Болдырева



З. Н. Таривердиева

А. П. Борсуков¹, И. А. Лебедев¹, Д. А. Некрасов², Е. В. Захарчук¹,
Ю. В. Болдырева¹, З. Н. Таривердиева¹

¹Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень

РЕЗЮМЕ

В статье отражены результаты анализа значимых российских и зарубежных литературных данных на тему развития церебрального инсульта на фоне злокачественных новообразований и выявления специфических факторов риска острых сосудистых поражений мозга у больных с онкологическими заболеваниями.

Цель. Анализ литературных данных о церебральном инсульте и специфических факторах риска его развития у больных со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Изучались российские и зарубежные литературные источники по тематике влияния онкопатологии на возникновение церебрального инсульта.

Результаты. Наличие злокачественного новообразования, по-видимому, является независимым фактором риска смерти больных с инфарктом мозга, а ее риск одинаков у мужчин и женщин. Основным звеном острого ишемического повреждения мозга у больных с ЗНО является экспрессия тканевого фактора, запускающего каскад свертывания с повышением уровня D-димера и других продуктов деградации фибрина. Риск инсульта наиболее высок в первые 3 мес. после выявления опухоли и значительно снижается к году.

Выводы. Научные исследования влияния онкопатологии на развитие церебрального инсульта в основном касаются изучения гемостаза без оценки его тромбоцитарного компонента и типа онкопатологии у данной категории больных, но недостаточно отражают структуру острых нарушений мозгового кровообращения. Анализ литературы показал отсутствие исследований связи частоты инсультов с гистологическими и иммуногистохимическими данными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсульт, онкология, рак, гиперкоагуляция.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cerebral stroke in patients with malignant neoplasms (literature review)

A. P. Borsukov¹, I. A. Lebedev¹, D. A. Nekrasov², E. V. Zakharchuk¹,
Yu. V. Boldyreva¹, Z. N. Tariverdiyeva¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia

SUMMARY

The article reflects the significant domestic and foreign literature data result on the development of cerebral stroke against the background of malignant neoplasm analysis and the identification of specific risk factors for brain acute vascular lesions in patients with cancer.

Aim. Literature data analysis on cerebral stroke and specific risk factors for its development in patients with malignant neoplasms. **Materials and methods.** Domestic and foreign literature sources on the influence of oncopathology on the cerebral stroke occurrence subject were studied.

Results. The presence of a malignant neoplasm seems to be an independent risk factor for death in patients with cerebral infarction, and its risk is the same in men and women. The main link in acute ischemic brain injury in patients with malignant neoplasms is the tissue factor expression that triggers a coagulation cascade with an increase in the level of D-dimer and other fibrin degradation products. Stroke risk is highest in the first 3 months after the detection of the tumor and significantly decreases by the year.

Conclusions. Scientific research of the oncopathology on the cerebral stroke development influence mainly concern the hemostasis study without assessing its platelet component and the oncopathology type in this category of patients, but do not sufficiently reflect the structure of acute cerebrovascular accidents. Literature analysis showed the absence of studies on the relationship between the strokes' frequency and histological and immunohistochemical data.

KEY WORDS: stroke, oncology, cancer, hypercoagulation.

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

Актуальность

Злокачественные новообразования (ЗНО) и инсульты являются важнейшими медико-социальными проблемами как в мире, так и в Российской Федерации (РФ), что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации населения [1].

По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, цереброваскулярные заболевания занимают второе место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (39,0%), а доля инсультов в структуре общей смертности населения составляет 21,4%. В острый период церебральных сосудистых

катастроф мозга летальность достигает 35 %, и к первому году с момента развития заболевания умирают около 50 % больных [2].

Увеличение в обществе доли лиц пожилого и старческого возраста неизбежно ведет к росту встречаемости цереброваскулярной и онкологической патологии, что ведет к повышению социально-экономической нагрузки на общество. При этом исследований особенностей предикторов развития, течения, структуры и исходов острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у лиц с ЗНО недостаточно.

Материалы и методы

Изучена российская и зарубежная научная литература по проблеме инсульта у больных со злокачественными новообразованиями.

Результаты и обсуждение

В 1992–2015 годах в США было проведено наиболее крупное популяционное исследование с использованием репрезентативных на национальном уровне данных Программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER), включающее в себя 7529 481 онкобольного, из которых 80513 человек умерли от инсульта. Было показано, что риск инсульта у онкологических больных в два раза выше, чем у населения в целом. Относительный риск смертельного инсульта по сравнению с населением в целом наиболее высок у людей с опухолями головного мозга и желудочно-кишечного тракта. Вероятность смерти от инсульта у женщин и мужчин была почти одинаковой и более высокой у заболевших в возрасте до 40 лет. Наибольшая частота ОНМК встречалась у больных старше 40 лет с раком предстательной железы, молочных желез и толстой кишки. Пациенты любого возраста, у которых диагностированы опухоли головного мозга и лимфомы, имеют повышенный риск инсульта на протяжении всей жизни. Несмотря на масштаб работы, SEER не содержит данных о подтипе инсульта и факторах риска [3].

Lindvig *et al.*, в 1990 г. в Дании обследовали 113 732 пациентов с перенесенным инсультом, среди которых было 5 151 онкобольных, и наблюдали за ними в течение 2,4 года после верификации опухоли. Прямой связи между онкопатологией и инсультом обнаружено не было. В данной выборке, по мнению авторов, имелось, завышенное количество риска опухолей головного мозга через год после обнаружения инсульта, что связывают с диагностически неверной интерпретацией инсульта вместо наличия опухоли в головном мозге [4].

Группа ученых Chaturvedi *et al.* проводившая исследование в 1994 году в США (штат Массачусетс) на 33 онкобольных с наличием инсульта, сделала выводы, что такие пациенты составили 3,5 % госпитализаций и большинство из них страдало от рака женских половых органов, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта. Наблюдение в течение 9 месяцев показало, что повторные церебральные эпизоды ишемического характера имелись только у 6 % пациентов [5].

Cestari *et al.* в 2004 году в США обследовали 96 онкобольных с перенесенным инсультом. У большинства

из них был диагностирован рак легких, молочной железы и простаты. За время наблюдения средняя выживаемость пациентов составляла 5 месяцев, 54 % пациентов перенесли кардиоэмболический инсульт, частично ввиду гиперкоагуляции и наличия у 11 из 12 пациентов повышенного уровня D-димера [6].

Jagsi *et al.* в 2006 году в США закончили наблюдение, продолжавшееся 6,8 года, за 820 онкобольными с ранними стадиями рака молочной железы, среди которых у 35 в анамнезе был перенесенный инсульт. Стандартизованный коэффициент смертности составил 1,7–2,8. Значимыми факторами возникновения инсульта являлись возраст и артериальная гипертензия [7].

В 2007 году Zhang *et al.* из Австралии приводят данные о наблюдении за 69 больными, большинство из которых страдали раком простаты и лимфомой. Было показано, что сочетание острого очагового сосудистого поражения мозга и онкологического процесса характеризуется высокой летальностью в течение 30 дней после развития инсульта. Среди больных с инфарктом мозга на фоне ракового заболевания летальность составила 30 %, а среди пациентов без онкологического процесса – 14 % ($p = 0,078$). Исследователи отметили тенденцию к более высокому риску внутричерепного излияния и более высоким показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [8].

В работе O. Stefan 2009 года, проводившейся в Австрии, среди 1274 пациентов с перенесенным инсультом, среди которых у 12 % был диагностирован рак, отмечено, что цереброваскулярные факторы риска значительно не различаются между онкологическими и здоровыми пациентами [9].

Доказано, что наличие фибрилляции предсердий является независимым фактором риска развития инфаркта мозга, увеличивающим риск более чем в пять раз. Также доказано, что фибрилляция предсердий чаще возникает у онкологических пациентов, чем в общей популяции. Многие противоопухолевые лекарственные препараты (цисплатин, 5-фторурацил, доксорубин, паклитаксел/доцетаксел, ифосфамид, гемцитабин и митоксантрон, кортикостероиды в высоких дозах) могут сами вызывать развитие фибрилляции предсердий, тем самым повышая вероятность инсульта.

Группа ученых из Медицинского колледжа Уэйла Корнелла (Weill Cornell Medical College) (США) во главе с Б. Нави (B. Navi) опубликовала в журнале *Annals of Neurology* результаты исследования, согласно которым больные раком поджелудочной железы, легкого, и колоректальным раком, имеют повышенный риск развития инсульта. Этот риск наиболее высок в первые 3 месяца после выявления опухоли и далее он снижается, а после 1 года полностью исчезает. Авторы статьи объясняют это наибольшей агрессивностью онкологического процесса и, возможно, наибольшей активностью иммунного ответа на новообразование в первые месяцы, а также с применением химиотерапии, радиации и других методов терапии. Точные механизмы такого эффекта неясны, но считается, что рак влияет на фибринолитическую систему крови, а также повреждает артериальный эндотелий.

Исследование включало ретроспективный анализ данных 327 389 пациентов с установленным раком легко-

Таблица 1
Частота встречаемости инсульта в основной и контрольной группах больных

Тип рака	Больные раком, %	Контрольная группа, %
Рак молочной железы	1,5	1,1
Колоректальный рак	3,3	1,3
Рак легкого	5,1	1,2
Рак поджелудочной железы	3,4	1,3
Рак предстательной железы	1,2	1,1

Таблица 2
Характеристики пар онкологических больных и контрольной группы

Характеристики	Пациенты с раком (n = 374331)*	Контрольная группа без рака (n = 374331)
Возраст	76 (7)	76 (7)
Пол		
Женщины	193726 (52)	193726 (52)
Мужчины	180605 (48)	180605 (48)
Раса		
Белая (Европеоидная)	314387 (84)	314387 (84)
Другие расы	59944 (16)	59944 (16)
Индекс коморбидности Чарлсона		
0	260814 (70)	260814 (70)
1	79136 (21)	79136 (21)
2 или более	34381 (9)	34381 (9)
Артериальная гипертензия	221127 (59)	221127 (59)
Мерцательная аритмия	16426 (4)	16426 (4)
Сахарный диабет	92915 (25)	96338 (26)
Заболевания периферических сосудов	36444 (10)	35463 (9)
ХОБЛ	54300 (15)	42736 (11)
Хроническая сердечная недостаточность	15458 (4)	15537 (4)
Приобретенные пороки сердца	27287 (7)	29352 (8)
Заболевания печени	1481 (0.4)	1592 (0.4)
Хроническое заболевание почек	14218 (4)	14405 (4)
Уровень бедности участков переписи менее 10%†	182239 (49)	N/A
Тип онкопатологии		
Рак груди	74638 (20)	N/A
Рак легкого	74633 (20)	N/A
Рак простаты	82099 (22)	N/A
Колоректальный рак	56366 (15)	N/A
Рак мочевого пузыря	26503 (7)	N/A
Неходжкинская лимфома	21560 (6)	N/A
Рак тела матки	13473 (4)	N/A
Рак поджелудочной железы	16386 (4)	N/A
Рак желудка	8673 (2)	N/A
Стадия рака‡		
0	26685 (7)	N/A
I	115783 (31)	N/A
II	72636 (19)	N/A
III	44854 (12)	N/A
IV	67121 (18)	N/A
Неизвестно	47252 (13)	N/A

Примечание: * – из-за округления некоторые значения не дают в сумме 100; † – количество и доля пациентов, проживающих в районах, где менее 10% населения находится за чертой бедности, по данным переписи 2000 года; ‡ – относится к шестому изданию Американского объединенного комитета по раку, стадийной схеме, за исключением пациентов с раком предстательной железы, которые были стадированы в соответствии с T- (клинической) стадийной классификацией, пациентов с неходжкинской лимфомой стадировали в соответствии с классификацией Анн – Арбор [11].

го, толстой кишки, молочной железы и предстательной железы, являющимися наиболее распространенными видами рака, и рака поджелудочной железы, при котором гиперкоагуляция наблюдается несколько чаще, чем при других формах ЗНО. Информация о больных была взята из базы Национального регистра рака США. Сведения о случаях ОНМК у больных в возрасте старше 65 лет получены из базы Medicare. В контрольную группу вошли пациенты соответствующего возраста, пола, расы и места проживания, но без онкозаболевания в анамнезе (табл. 1).

В этой же работе была показана корреляция частоты развития инсульта с агрессивностью рака. Так, наибольший риск ОНМК был выявлен у пациентов с раком легкого, поджелудочной железы и колоректальным раком, которые часто выявляются на поздних стадиях. При этом не менее агрессивный рак предстательной железы сильнее связан с развитием геморрагического, а не ишемического инсульта [10].

В 2019 году коллективом во главе с В. Navi исследовались артериальные тромбоэмболические осложнения, предшествующие диагностике рака у пожилых людей, используя данные Программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER), связанные с национальной программой медицинского страхования Medicare. Был выявлен 374331 пациент в возрасте старше 67 лет с основным диагнозом в виде рака молочной железы, легких, предстательной железы, мочевого пузыря, матки, поджелудочной железы, желудка, колоректального рака или неходжкинской лимфомы. Онкобольные были индивидуально сопоставлены по демографическому критерию и сопутствующим заболеваниям с группой контроля, отобранной из Medicare без наличия онкопатологии (табл. 2).

Оценка общего отношения шансов Мантеля – Гензеля использовалась для сравнения рисков артериальных тромбоэмболических событий между пациентами с онкопатологией и без в 30-дневные периоды в течение 360 дней до даты постановки диагноза рака. От 360 до 151 дня до постановки диагноза рака 30-дневный интервал риска артериальных тромбоэмболических осложнений был одинаковым у больных раком и контрольной группы. От 150 до 1 дня до постановки диагноза онкопатологии 30-дневный интервал риска артериальных тромбоэмболических осложнений был выше у больных раком по сравнению с контрольной группой, прогрессивно увеличиваясь по мере приближения даты постановки диагноза рака, достигая пика в течение 30 дней непосредственно перед диагнозом рака, когда у 2313 (0,62%) онкологических больных была диагностирована артериальная тромбоэмболия по сравнению с 413 (0,11%) пациентами контрольной группы (отношение шансов равно 5,63; 95% доверительный интервал: 5,07–6,25). Было сделано заключение, что риск артериальных тромбоэмболических осложнений начинает увеличиваться за 150 дней до даты постановки диагноза рака у пожилых людей и достигает пика за 30 дней до этого.

Ретроспективное наблюдение за 161 больным, перенесшим инсульт, большинство которых страдали раком

легких, желудка и толстой кишки, (Kim *et al.*, 2010) показало, что инсульт у пациентов без кардиоваскулярных факторов риска возникал у большого числа онкобольных и уровень D-димера был выше у пациентов с перенесенным инсультом. Отношение шансов (OR): 10–11 [12].

В работе тюменских исследователей 2016 года, включившей 61 больного с острым сосудистым поражением головного мозга и онкологической патологией со средним возрастом $69,7 \pm 5,2$ года (мужчины составили 54%), показано, что в структуре ОНМК ишемический инсульт имелся в 88,5% случаев, ТИА – в 3,3%, геморрагический – в 8,2%. Атеротромботический подтип инфаркта мозга выявлен в 35,2%, кардиоэмболический – в 27,8%, лакунарный – в 3,7%, другой этиологии – в 1,8% случаев. Частота криптогенного инсульта – в 31,5%. Поражение в бассейне сонных артерий наблюдалось у 73% пациентов, в вертебробазиллярной системе – у 16%.

Летальность в исследуемой группе больных была в 1,5 раза выше такого же показателя в общей группе пациентов с инсультом.

Выраженность последствий инсульта среди выживших была выше, чем в общей группе больных с инсультом. Так, в группе исследования доля пациентов с баллом шкалы Рэнкин (отражающей степень инвалидизации) 0–2 равнялась 41,0%, в то время как в общей группе больных с ОНМК – 56,2%.

Наиболее распространенными сосудистыми факторами риска были артериальная гипертензия (95,0%), значимое атеросклеротическое поражение брахиоцефальных (34,0%) и коронарных (29,0%) артерий, а также артерий нижних конечностей (15,0%). Почти у четверти больных имелась мерцательная аритмия (23,7%), такая же часть пациентов страдала сахарным диабетом (25,4%). У 37,0% больных данный инсульт был повторным, 10,0% пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда, 3,4% – ТЭЛА.

Анемия тяжелой степени имелась у 17,0% больных. Гиперкоагуляционные сдвиги в коагулограмме отмечены у 72,4% пациентов.

В структуре онкологической патологии частота встречаемости опухолей ЖКТ (31,1%) в три раза превышала такую же частоту рака легких (11,5%) и рака органов женской половой сферы (13,1%) [13].

Таким образом, по данным многих международных исследований, можно считать, что активный онкологический процесс является независимым фактором риска смерти пациентов с ишемическим инсультом, а ее риск одинаков у мужчин и женщин. Последствия инсульта у пациентов с раковыми заболеваниями тяжелее, чем в общей группе больных с инсультом. Основным звеном патогенеза инфаркта мозга у больных с ЗНО является экспрессия тканевого фактора, запускающего каскад свертывания с повышением уровня D-димера и других продуктов деградации фибрина. Риск инсульта наиболее высок в первые 3 месяца после выявления опухоли и значительно снижается к 1 году.

Список литературы / References

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Пирадов М. А., Максимова М. Ю., Танащян М. М. Инсульт. Пошаговая инструкция, 2019.
Piradov M. A., Maksimova M. Yu., Tanashyan M. M. Stroke. Step by step instructions, 2019.
3. Zaorsky, N.G., Zhang, Y., Tchelebi, L.T. et al. Stroke among cancer patients. *Nat Commun* 10, 5172 (2019).
4. Lindvig K., Moller H., Mosbech J. & Jensen O. M. The pattern of cancer in a large cohort of stroke patients. *Int. J. Epidemiol.* 19, 498–504 (1990).
5. Chaturvedi S., Ansell J. & Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? *Stroke* 25, 1215–1218 (1994).
6. Cestari D. M., Weine D. M., Panageas K. S., Segal A. Z. & DeAngelis L. M. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* 62, 2025–2030 (2004).
7. Jaggi R., Griffith K. A., Koelling T., Roberts R. & Pierce L. J. Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 24, 2779–2785 (2006).
8. Zhan, Y.Y. et al. Risk factor, pattern, etiology and outcome in ischemic stroke patients with cancer: a nested case-control study. *Cerebrovasc. Dis.* 23, 181–187 (2007).
9. Stefan O., Vera N., Otto B., Heinz L. & Wolfgang G. Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. *J. Neurooncol.* 94, 221–226 (2009).
10. Navi B. B., Reiner A. S., Kamel H. et al. (2014) Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann. Neurol.* December 4 [Epub ahead of print].
11. Babak B. Navi, Anne S. Reiner, Hooman Kamel, Costantino Iadecola, Peter M. Okin, Scott T. Tagawa, Katherine S. Panageas, Lisa M. DeAngelis; Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood* 2019; 133 (8): 781–789.
12. Kim S. G. et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea. *Stroke* 41, 798–801 (2010).
13. Журавлев М. Н., Вальс И. А., Солодовник А. С., Доян Ю. И., Пономарева Е. А., Хатскевич М. М. Особенности течения инсульта у пациентов с онкологической коморбидностью. *Неврология Сибири*, 2018. № 1 (3), с. 69.
Zhuravlev M. N., Valts I. A., Solodovnik A. S., Doyan Yu. I., Ponomareva E. A., Khatskevich M. M. Features of the course of stroke in patients with oncological comorbidity. *Neurology of Siberia*, 2018. No. 1 (3), p. 69.

Статья поступила / Received 20.01.22

Получена после рецензирования / Revised 27.01.22

Принята к публикации / Accepted 28.01.22

Сведения об авторах

Борсуков Артем Петрович, аспирант¹. ORCID: 0000-0002-4200-1162

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., проф.¹ E-mail: lebedef@inbox.ru.

ORCID: 0000-0001-5405-7182

Некрасов Дмитрий Александрович, рук. регионального сосудистого центра².

ORCID: 0000-0002-8179-2059

Захарчук Екатерина Владимировна, ассистент¹. ORCID: 0000-0002-1317-5219

Болдырева Юлия Викторовна, доцент¹. ORCID: 0000-0002-3276-7615

Таривердиева Зухра Небиевна, студентка¹. ORCID: 0000-0002-7442-8726

¹Кафедра неврологии с курсом нейрохирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень
²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень

Автор для переписки: Лебедев Илья Аркадьевич. E-mail: lebedef@inbox.ru

About authors

Borsukov Artem P., post-graduate student¹. ORCID: 0000-0002-4200-1162

Lebedev Ilya A., DM Sci (habil.), professor at Dept¹. E-mail: lebedef@inbox.ru.

ORCID: 0000-0001-5405-7182

Nekrasov Dmitry A., head of the Regional Vascular center².

ORCID: 0000-0002-8179-2059

Zakharchuk Ekaterina V., assistant¹. ORCID: 0000-0002-1317-5219

Boldyreva Yulia V., associate professor¹. ORCID: 0000-0002-3276-7615

Tariverdieva Zukhra N., student¹. ORCID: 0000-0002-7442-8726

¹Tyumen State Medical University, Department of Neurology with Neurosurgery course, Tyumen, Russia
²Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia

Corresponding author: Lebedev Ilya A. E-mail: lebedef@inbox.ru

Для цитирования: Борсуков А. П., Лебедев И. А., Некрасов Д. А., Захарчук Е. В., Болдырева Ю. В., Таривердиева З. Н. Церебральный инсульт у больных со злокачественными новообразованиями (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2022; (1): 60–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-60-63>

For citation: Borsukov A. P., Lebedev I. A., Nekrasov D. A., Zakharchuk E. V., Boldyreva Yu. V., Tariverdieva Z. N. Cerebral stroke in patients with malignant neoplasms (literature review). *Medical alphabet*. 2022; (1): 60–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-60-63>

Патологические постральные позы при нейродегенеративных заболеваниях



С. В. Копишинская

С. В. Копишинская¹, И. А. Величко², М. А. Коротыш³¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар³ООО «Медико-генетический центр „Геном“», Нижний Новгород

И. А. Величко

РЕЗЮМЕ

Целью данного обзора является анализ данных современной литературы по патологическим постральным позам при нейродегенеративных заболеваниях. В данном обзоре собраны данные о распространенности, клинической картине и лечении аксиальных деформаций при паркинсонизме и других нейродегенеративных заболеваниях. Рассмотрены возможные патофизиологические механизмы, требующие дальнейшего изучения. Постуральные деформации были разделены в соответствии с тем, в какой плоскости преобладает деформация – в сагиттальной или фронтальной. Наиболее частыми патологическими постральными позами при нейродегенеративных заболеваниях являются камптокормия, синдром Пизанской башни, антеколлис, ретроколлис и сколиоз. Эпидемиологические исследования патологических постральных поз при различных нейродегенеративных заболеваниях необходимы для понимания частоты встречаемости этих состояний в популяции и для выявления и описание новых типов поз. Исследование патомеханизма каждой конкретной патологической позы у конкретного больного необходимо для понимания тактики ведения этого больного. Применение реабилитационных схем медикаментозной и немедикаментозной терапии, в зависимости от типа течения и выраженности патологической постральной позы, поможет предотвратить это часто необратимое состояние и снизить количество осложнений, например падений, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антеколлис, ретроколлис, сколиоз, синдром Пизанской башни, патологические постральные позы.



М. А. Коротыш

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathological postural postures in neurodegenerative diseases

S. V. Kopyshinskaya¹, I. A. Velichko², M. A. Korotysh³¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia³Medical and Genetic Centre 'Genome', Nizhny Novgorod, Russia

SUMMARY

The purpose of this review is to analyze the data of the modern literature on pathological postural postures in neurodegenerative diseases. This review provides data on the prevalence, clinical presentation, and treatment of axial postural deformities in parkinsonism and other neurodegenerative diseases. It also discusses possible pathophysiological mechanisms that require further study. Postural pathological postures were divided into deformities in the sagittal or frontal plane in accordance with the plane in which the deformity predominates. The most common pathological postural positions in neurodegenerative diseases are camptocormia, Pisa syndrome, antecollis, retrocollis, and scoliosis. Epidemiological studies of pathological postural postures in various neurodegenerative diseases are necessary to understand the frequency of occurrence of these conditions in the population and are necessary to identify and describe new types of postures. The study of the pathomechanism of each specific pathological posture in a particular patient is necessary to understand the tactics of managing this patient. The use of rehabilitation regimens of drug and non-drug therapy, depending on the type of course and the severity of the pathological postural posture, will help prevent this often irreversible condition and reduce the number of complications, for example, falls in patients with neurodegenerative diseases.

KEY WORDS: camptocormia; antecollis; retrocollis; scoliosis; Pisa syndrome; pathological postural postures.

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

У пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и атипичным паркинсонизмом часто формируются патологические позы. По результатам ретроспективного обсервационного исследования выявлено, что у трети пациентов с БП обнаруживают деформации конечностей, шеи или туловища [1]. Наиболее часто выявляемый тип деформации – классическая согбенная поза со сгибанием нижних конечностей в тазобедренных и коленных суставах и «округлением» плеч. У значительной части пациентов отмечаются более тяжелые патологические нарушения позы или положения позвоночника, которые приводят к выраженной инвалидизации.

Этими тяжелыми постральными деформациями являются камптокормия (camptocormia; греч. kampto – гнуть, сгибать и kormos – туловище), антеколлис, ретроколлис, синдром Пизанской башни и сколиоз. Патофизиология этих деформаций практически неизвестна, а тактика ведения – сложна [1].

В данном обзоре собраны данные о распространенности, клинической картине и лечении аксиальных постральных деформаций при паркинсонизме и других заболеваниях. Здесь рассмотрены возможные патофизиологические механизмы, требующие дальнейшего изучения. Постуральные деформации были разделены в соответствии с тем, в какой плоскости

преобладает деформация – в сагиттальной или фронтальной. У многих пациентов отмечаются комбинированные деформации как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскости.

Деформация в сагиттальной плоскости

Камптокормия

Камптокормия характеризуется патологическим сгибанием туловища вперед, которое обратимо при лежании и ухудшается в положении стоя и при ходьбе [2, 3]. Термин «камптокормия» также применяли по отношению к синдрому согнутого позвоночника – так в прошлом описывали стойкое сгибание позвоночника у солдат, сформировавшееся вследствие того, что сейчас называется посттравматическим стрессовым расстройством.

Согласованных критериев диагностики камптокормии не существует. Большинство авторов используют произвольную цифру: выраженный изгиб в грудопоясничном отделе, возникающий в положении стоя при ходьбе или физических упражнениях, который составляет не менее 45 градусов (рис. 1), и исчезающий в положении пациента лежа на спине, стоя у стены или с помощью поддержки при ходьбе [4].

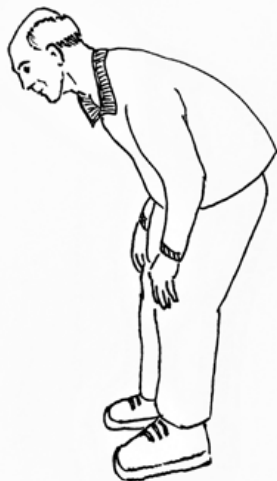


Рисунок 1. Камптокормия

В своей работе P. Srivarnitchapoom и коллеги, основываясь на работах многих авторов, занимающихся проблемами постральных деформаций, указали следующие возможные причины камптокормии [5].

- Нейродегенеративные заболевания:
 - болезнь Паркинсона;
 - мультисистемная атрофия;
 - деменция с тельцами Леви;
 - болезнь Альцгеймера.
- Дистонии:
 - дофа-чувствительная дистония;
 - сегментарная дистония;
 - генерализованная дистония.
- Боковой амиотрофический склероз.
- Наследственные миопатии:
 - плече-лопаточно-лицевая мышечная дистрофия;
 - миотоническая дистрофия;
 - мышечная дистрофия Дюшенна;
 - немалиновая миопатия [6];
 - миофибриллярная миопатия;
 - митохондриальная миопатия POLG2 [7];
 - кальпаинопатия.
- Приобретенные миопатии:
 - полимиозит;
 - гипотиреоидная миопатия;
 - миозит с включениями;
 - миастения [8].
- Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия.

- Лекарство-индуцированные позы (дофаминергические препараты, антипсихотики, антиэпилептические и ингибиторы холинэстеразы / антихолинэргики).
- Межпозвонковые грыжи поясничного отдела.
- Поражение чечевицеобразного ядра при инсульте.
- Грыжа пищевода.
- Индуцированная лучевой терапией [9].
- Паранеопластический синдром.
- Семейная гипоплазия мозжечка.
- Столбняк.

Furusawa и коллеги классифицировали камптокормию при БП на верхнюю (upper camptocormia, UC) и нижнюю (lower camptocormia, LC) в зависимости от локализации точки перегиба и улучшения верхней камптокормии после инъекции лидокаина в наружную косую мышцу. UC определялась как ненормальное сгибание туловища (угол сгибания более 40 градусов) в точке между нижним грудным и верхним поясничным позвонками, в то время как LC – как ненормальное ствольное сгибание в тазобедренном суставе [10].

Распространенность камптокормии при болезни Паркинсона – от 3,0 до 17,6%. Результаты эпидемиологических исследований указывают на то, что распространенность камптокормии может быть выше у азиатов, что может отражать генетические различия в строении скелета и других характеристик в разных этнических группах [11].

Большинство исследователей сообщают о наличии положительной связи между камптокормией и тяжестью заболевания. У пациентов с камптокормией наблюдают тенденцию к более тяжелому течению паркинсонизма, чем у лиц без этой деформации. Предыдущие исследования показали, что камптокормия развивается в период 6–8 лет после постановки диагноза БП. Отмечено, что пациенты мужского пола с БП по мере прогрессирования данного заболевания имеют более высокий риск развития камптокормии [12, 13].

Пациенты с БП и камптокормией чаще женского пола, пожилого возраста, с большой продолжительностью БП, с высоким баллом по Unified PD Rating Scale (UPDRS) part III, с более высокой стадией по Хен Яру, с когнитивными нарушениями, с более высоким уровнем моторной флуктуации, нуждающиеся в большой суточной дозе леводопы, имеющие нарушения тазовых органов по типу недержания мочи и запоров [5, 14]. Отмечено, что при сочетании БП с камптокормией имелись значительно более высокая распространенность компрессионных переломов, более выраженные паркинсонические симптомы, деменция, более высокая встречаемость тромбозов глубоких вен нижних конечностей, вегетативных симптомов, включая гипотонию, запоры и недержание мочи [5, 15].

Диагноз «камптокормия» ставится на основании клинической картины, соответствия критериям, изложенным в определении этой деформации. Измерение изгиба производится после того, как пациент постоит 3 минуты. Для этой цели могут быть полезными фотографии или видеоролики [4]. В настоящее время не существует рекомендаций по применению инструментальных методов в более точной диагностике камптокормии. В таблице 1 представлены основные инструментальные методы, применяемые при диагностике камптокормии. На рисунке 2 представлен алгоритм оценки камптокормии на основании клинической картины [16].

Таблица 1
Инструментальные методы диагностики камптокормии

Метод	Комментарии
Электронейромиография (ЭНМГ)	- Исключение, верификация миопатических, миозитных или нейрогенных изменений при камптокормии - Предпочтительна ЭНМГ-запись при нахождении пациента в лежачем положении на специальном наклоняемом столе [4, 10]
Магнитно-резонансная томография (МРТ) паравертебральных мышц	- Позволяет классифицировать камптокормию на острую и хроническую: - МР-признаки отека и набухания паравертебральных мышц характерны для острой стадии - МР-признаки жировой дегенерации характерны для хронической стадии [17]
МРТ головного мозга	Иногда наблюдается уменьшение сагитальной поверхности моста и объема мозга у пациентов с БП и камптокормией [5]
Биопсия мышц	- Исключение миозита - Специфическая картина камптокормии при болезни Паркинсона: гипертрофия волокон типа 1, потеря волокон 2 типа, потеря активности окислительных ферментов, высокая реактивность кислой фосфатазы, признаки эндомиолярного фиброза и жировой дегенерации [4]

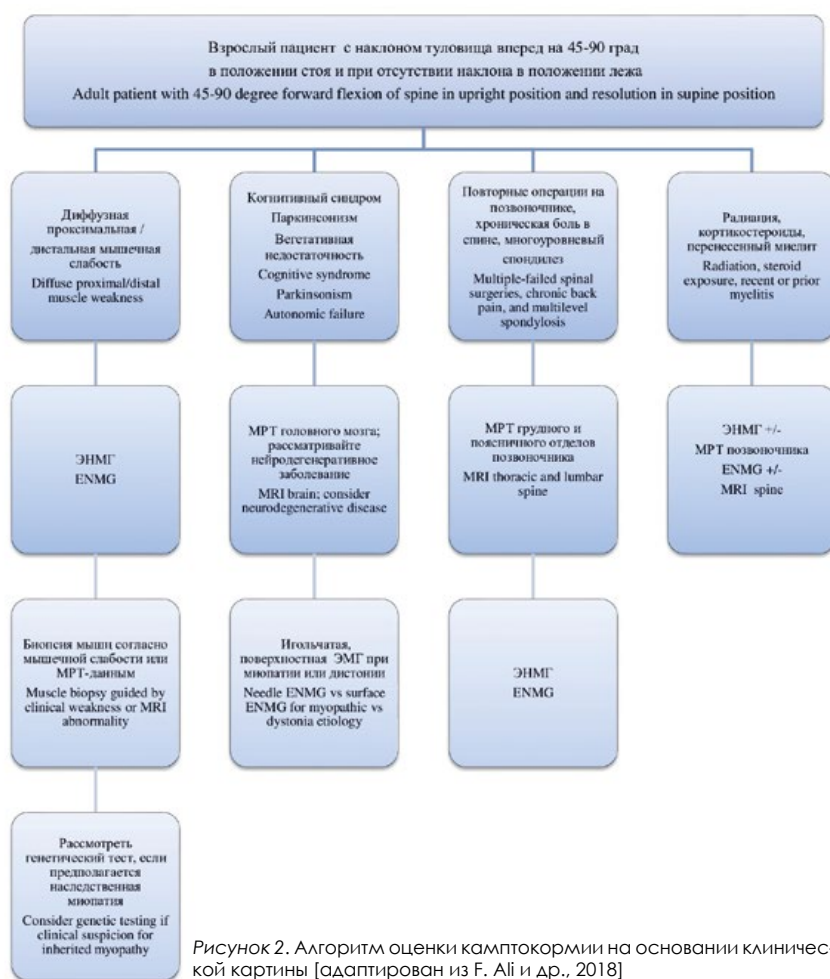


Рисунок 2. Алгоритм оценки камптокормии на основании клинической картины [адаптирован из F. Ali и др., 2018]

Дифференциальная диагностика

Наличие корригирующих жестов (ходьба спиной вперед, ходьба боком, надавливание на бедра, ходьба с рюкзаком), болезненные сокращения мышц живота и чувство стягивания вперед в положении стоя говорят о дистонической природе камптокормии [4]. Слабость при выпрямлении туловища свидетельствует о наличии сопутствующей миопатии или поражении клеток переднего рога. При миозите может определяться асимметричная болезненность паравертебральных мышц с эритемой и повышением температуры [4]. Стойкая деформация, которая сохраняется даже в положении лежа на спине, указывает на наличие костно-суставных изменений (например, перелом позвоночника, анкилозирующий спондилит, приобретенная дегенеративная спондилоартропатия). Ключевой особенностью в различии камптокор-

мии и кифосколиоза является возможность скорректировать аномальную позу, используя различные маневры, такие как переход в лежачее положение, использование высококаркасных ходунков (high-frame walker, HFW) или стояние у стены. Исторически камптокормия считалась симптомом конверсионных расстройств [5]. Также стоит иметь в виду, что подобные деформации могут возникать, хоть и редко, при соматической патологии, например при грыже пищеводного отверстия диафрагмы [2].

Воспалительные камптокормии обычно имеют более быстрый темп развития (от нескольких недель до нескольких месяцев). Медленная прогрессия камптокормии может указывать на первичный миопатический процесс [4].

Лечение

Поскольку существует множество этиологий камптокормии, соответственно существуют различные методы лечения. Такое лечение можно разделить на три категории: фармакологическое; нефармакологическое и хирургическое, включая глубокую стимуляцию мозга (deep brain stimulation, DBS), (табл. 2). Внимание должно быть уделено уменьшению боли, защите целостности костей и профилактике падений с использованием пособий для походки по мере необходимости [18].

Таким образом, имеются следующие варианты лечения: 1) нефармакологическое лечение должно проводиться у всех пациентов, в том числе применение физиотерапии и ношение ортезов, которые часто приводят к первоначальному улучшению [29]; 2) иногда коррекция дофаминергической терапии может привести не только к улучшению состояния больных БП, но и регрессии камптокормии. У пациентов непрерывное введение высоких доз леводопы улучшает двигательное состояние. Другими препаратами являются бензодиазепины, баклофен и литий, которые уменьшают камптокормию в некоторых случаях, но опыт ограничен. Антихолинэргические препараты, амантадин, агонисты дофамина, миорелаксанты или тетрабенезин обычно неэффективны. Глюкокортикоидная терапия показана при воспалительном характере процесса; 3) при неэффективности консервативных методов лечения стоит рассмотреть DBS или хирургическую коррекцию позвоночника [27].

Антеколлис

Таблица 2
Лечение камптокормии

Термин «синдром свисающей головы» иногда используют для описания выраженного изгиба шеи, который может возникать при боковом амиотрофическом склерозе, БП, деменции с тельцами Леви, миопатиях (как фокальных, так и генерализованных), а для мультисистемной атрофии этот синдром входит в число диагностических критериев. Синдром свисающей головы характеризуется либо выраженной слабостью разгибателей шеи, либо дистонией прежде всего длинной мышцы шеи и других глубоких мышц-сгибателей шеи. В последнем случае он часто упоминается как *anterocollicis* или *antecollis*.

Под антеколлисом при паркинсонизме подразумевают выраженное сгибание вперед головы и шеи. Если сгибание легко выражено, его можно рассматривать как часть сутулой позы при болезни Паркинсона. Критерий определения антеколлиса – выраженное (не менее 45 градусов) сгибание в шейном отделе позвоночника, которое может частично или полностью преодолеваться при помощи активного или пассивного движения, и при котором пациент не может полностью разогнуть шею против силы тяжести, но может приложить усилие в ответ на сопротивление руки проводящего обследование. В научной литературе описаны случаи так называемой цервикальной псевдодистонии у пациентов с антеколлисом, развившемся на фоне изолированной слабости разгибателей шеи (Isolated Neck Extensor Myopathy, INEM) [35]. Антеколлис чаще выявляли у женщин, а также у пациентов, у которых выраженными признаками паркинсонизма были ригидность и акинезия. Как и при других поструральных деформациях, этническое происхождение исследуемой популяции влияет на распространенность – больше всего случаев антеколлиса зарегистрировано в Японии [1].

По патогенезу антеколлис можно разделить на три подтипа [36]:

- антеколлис вследствие дистонии;
- антеколлис вследствие миопатии;
- антеколлис вследствие дистонии и миопатии.

Клинические проявления

Антеколлис чаще развивается подостро в течение нескольких недель и месяцев. Он чаще развивается через несколько лет после начала заболевания, но может возникать до появления других двигательных проявлений болезни Паркинсона [1]. Также синдром может возникать остро, что, скорее всего, связано с лекарственной индукцией (при уменьшении или увеличении дозы противопаркинсонических или других препаратов, введении нового препарата).

Пациенты могут жаловаться на боль по задней поверхности шеи или на проблемы, возникающие в связи со сгибанием шеи (затруднение глотания, избыточное слюнотечение или ограничение поля зрения). На ранних стадиях могут быть заметными гипертрофия и активные сокращения передних и задних мышц шеи, но спустя некоторое время становятся более выраженными избыточное натяжение задних мышц шеи и их плотная консистенция при пальпации, особенно ременной мышцы головы и трапециевидной мышцы. В отличие от идиопатической цервикальной дистонии, при БП и мультисистемной атрофии не существует приема-противодействия, предположительно основанного на сенсорном обмане, применение которого могло бы скорректировать патологическое положение шеи.

Метод лечения	Комментарии
Фармакотерапия	• Леводопа (ДОФА-чувствительная дистония, болезнь Паркинсона и мультисистемная атрофия) [5] • Апоморфин [19] • Агонисты дофамина (инфузионно) [18] • Неэффективны другие пероральные антидистонические и спазмолитические препараты, в том числе тригексифенидил, баклофен, амантадин, бипериден, тетрабензин, клоназепам и бромазепам [14] • Инъекции ботулотоксина типа А [5, 20] • Инъекции лидокаина [10] • Иммуносупрессивная терапия (воспалительные изменения в мышцах при биопсии) [14] • НПВС, опиоиды или миорелаксанты малоэффективны [21]
Хирургическое лечение	• Глубокая стимуляция мозга при первичной дистонической камптокормии, камптокормии в рамках поздней дискинезии после терапии нейролептиками [22], болезни Паркинсона-камптокормии [4, 23–26] • Паллидотомия [5, 11] • Хирургическое вмешательство на позвоночнике (коррекция деформаций позвоночника) [18, 27].
Другое лечение	• Физиотерапия, гидротерапия и применение абдоминальных бандажей, корсетов или ортезов для позвоночника [28, 29] • Высококачественные ходунки, крестообразная передняя спинная гиперэкстензивная лямка, а также сенсорная и фокусирующая внимание программа реабилитации [5, 30, 31] • Кинезиотейпирование [5, 32] • Бинауральная монополярная гальваническая вестибулярная стимуляция [33]

Антеколлис при БП, как и камптокормия, функционально ограничивает пациентов [37, 38], хотя у некоторых пациентов еще остается возможность пассивного разгибания шеи и туловища до нормального положения. У других пациентов антеколлис может перейти в постоянную деформацию, даже спустя короткое время после начала развития [1]. Клинические данные, говорящие в пользу дистонической природы антеколлиса при БП, включают: а) относительно неподвижную позу мышц шеи, в том числе тогда, когда сгибание шеи должно быть уменьшено силой тяжести (например, в положении лежа на спине), б) наличие сопротивления пассивному движению шеи. Поддерживающим, но не обязательным признаком дистонии является гипертрофия задних и латеральных мышц шеи. В противоположность этому миопатия связана со слабостью при мышечном тестировании и исчезновением антеколлиса в соответствующих положениях тела, когда действует сила тяжести (например, лежа на спине). Также имеются характерные изменения по ЭМГ [36].

Дифференциальная диагностика

Необходимо проведение визуализации для исключения патологии шейного отдела позвоночника [1]. При наличии признаков паркинсонизма с антеколлисом стоит в первую очередь исключить мультисистемную атрофию, при которой антеколлис – частое явление. Развитие антеколлиса может быть индуцировано приемом агонистов дофамина (в том числе прамипексола, каберголина, перголида), антихолинэстеразных препаратов (донепезил) [39, 40] или применением амантадина.

Мышечная слабость при разгибании шеи также может быть проявлением болезни двигательного нейрона. Также очень редкой патологией, с которой стоит проводить

дифференциальный диагноз, является синдром Драве (тяжелая генетическая эпилепсия у детей). Структурные изменения костей и связок у данной категории пациентов могут также способствовать этому синдрому, хотя неясно, являются ли они вторичными или первичными [40].

Лечение

У пациентов с БП и мультисистемной атрофией был отмечен некоторый регресс антеколлеса после лечения леводопой, но этот результат не был постоянным. Могут быть эффективны препараты, обладающие миорелаксирующим действием, такие как клоназепам [11]. Описано уменьшение тяжести БП-антеколлеса при помощи постоянной интраокулярной инфузии геля леводопы – карбидопы [41].

Ботулинотоксин типа А высокоэффективен в снижении мышечной гиперактивности при фокальной дистонии [18]. Антеколлис уменьшается путем применения МАВ-терапии (muscle-afferent block) грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, то есть введением лидокаина в эти мышцы [42].

Также может быть эффективным сочетание психотерапии и шейных бандажей, хотя доказательств в пользу применения этих методов нет [21]. Пациенты с миопатическим антеколлисом имеют лучший эффект от использования ортезов, ортопедических воротников и физиотерапии [36].

Хирургическое лечение может потребоваться для пациентов с нарушением дыхания или глотания из-за нарушения открывания рта [11].

Ретроколлис

Ретроколлис – это патологическая установка шеи, при которой голова отклонена кзади. Чаще всего наблюдается у пациентов с синдромом Ричардсона (прогрессирующий надъядерный паралич) и у пациентов, принимавших нейролептики. Ретроколлис также встречается как подтип первичной цервикальной дистонии [1, 42, 43]. Ретроколлис включает несколько большее количество мышечных групп, чем антеколлис. При ретроколлисе в дистоническое сокращение включаются полуостистые, трапециевидные (верхняя часть), ременные мышцы головы, длиннейшие мышцы и косые мышцы головы. А при антеколлисе – длинные мышцы головы, грудинно-ключично-сосцевидные, лестничные

и двубрюшные мышцы. Замечено, что вероятность возникновения тремора головы у пациентов с цервикальной дистонией выше при ретроколлисе, чем при антеколлисе [42, 44]. При пароксизмальной цервикальной дистонии также встречается ретроколлис, который часто сочетается с торсионной установкой туловища (тортипельвис) [45]. Ретроколлис крайне редко наблюдается при БП, и поэтому его наличие следует расценивать как сигнал тревоги, свидетельствующий, в частности, о диагнозе прогрессирующего надъядерного паралича [1].

Деформации во фронтальной плоскости

Синдром Пизанской башни (СПБ) и сколиоз в данном обзоре обсуждаются вместе, так как у них не только совпадает плоскость деформации, но также вовлекается один и тот же сегмент тела, в отличие от камптокормии и антеколлеса.

СПБ – это выраженный боковой изгиб туловища во фронтальной плоскости, который не является фиксированным и исчезает в положении лежа (рис. 3). Считается, что СПБ – иногда предвестник развития сколиоза [46]. Общих диагностических критериев СПБ не существует, хотя некоторые специалисты считают, что СПБ должен ставиться при боковом сгибании не менее 10 градусов, которое полностью проходит при пассивной мобилизации или в положении лежа на спине [11, 47].

Сколиоз определяют как боковое искривление позвоночника, сочетающееся с его ротацией. В литературе по ортопедии под этим термином подразумевают боковое искривление позвоночника со специфическими рентгенографическими признаками. По этой причине его нельзя использовать в качестве описательного термина у пациентов с БП и с боковым изгибом туловища, пока это не будет подтверждено результатами рентгенографического исследования. Диагноз «сколиоз» приемлем у пациентов, у которых поза не может быть скорректирована пассивными движениями или переходом в положение лежа на спине, а также у лиц, у которых, по результатам рентгенографического исследования, обнаружено структурное искривление с аксиальной ротацией позвоночника, сохраняющееся при устранении воздействия силы тяжести (то есть на изображениях, полученных в положении лежа на спине) [21, 48].

СПБ может возникнуть при приеме дофаминергических препаратов, типичных и атипичных нейролептиков, трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина, противорвотных препаратов, лития и бензодиазепинов, вальпроевой кислоты, донепезила и ривастигмина [4, 47, 49, 50, 51].

СПБ также был описан при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БП (часто в поздних стадиях) и вторичном паркинсонизме, болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви, при прогрессирующем надъядерном параличе, мультисистемной атрофии, болезни Гентингтона, сосудистой деменции, депрессии, подостром склерозирующем панэнцефалитом [47, 49, 52]. Кроме того, СПБ был описан при нейрохирургических расстройствах, таких как нормотензивная гидроцефалия и субдуральные гематомы, или в качестве позднего осложнения паллидотомии у пациента с БП. И наконец СПБ может быть идиопатическим [1, 47].

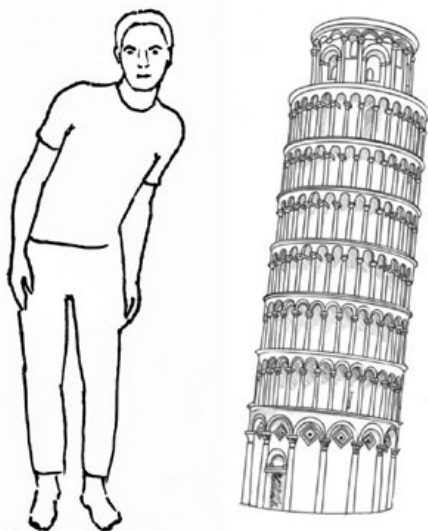


Рисунок 3. Синдром Пизанской башни

Клиника

СПБ может развиваться постепенно с субклиническим началом или может появиться подостро и быстро прогрессировать в течение нескольких месяцев. Сначала становится заметна тенденция к наклону в одну сторону при сидении пациента на стуле, а несколько позднее – боковое сгибание во время ходьбы. При прогрессировании деформации у пациентов могут появляться болевой синдром, диспноэ или поструральная неустойчивость, которая приводит к падениям [53].

Нет четкой корреляции между направлением бокового изгиба туловища у пациентов (как при СПБ, так и при сколиозе) в ту сторону, где преобладает выраженность характерных для паркинсонизма симптомов, или в противоположную [1]. Острые или подострые виды СПБ, как считается, обратимы. Однако хроническая форма встречается часто в комбинации с камптокормией [54]. Быстрое развитие синдрома у некоторых пациентов и отсутствие структурных аномалий предполагают возможность дистонии. Из-за этой неопределенности некоторые исследователи используют термин *dystonia like* («наподобие дистонии») [47].

Самый важный диагноз, с которым нужно проводить дифференциальный диагноз, это сколиоз. В отличие от СПБ, сколиоз не исчезает в положении лежа на спине или, по крайней мере, это происходит неполностью. Таким образом, для диагностики и количественной оценки степени сколиоза требуется клиническое обследование (сколиоз должен присваиваться пациентам, у которых поза не может быть существенно улучшена с помощью пассивных движений или в положении на спине) и рентгеновское исследование в положении стоя и лежа, с определением угла Кобба [11, 47].

Важно оценивать недавние изменения в лечении пациентов (введение нового препарата, повышение или понижение дозы ранее принимаемого дофаминергического препарата) и учесть прием любых недофаминергических препаратов (нейролептиков, лития карбоната, вальпроатов, антидепрессантов, противорвотных средств, ингибиторов холинэстеразы и др.), которые могут повлиять на развитие описанных изменений [1].

Лечение

СПБ при отсутствии сколиоза в свою раннюю, «подвижную» фазу может регрессировать при изменении дофаминергической терапии, однако у пациентов с длительно существующими поструральными деформациями такие положительные изменения менее вероятны [1]. В любом случае больным показано изменение дофаминергической терапии и назначение антихолинэргических препаратов и клозапина, хотя последний также сообщался в качестве причины СПБ. Антихолинэргические препараты были эффективны в основном у пациентов с острым началом синдрома после кратковременного воздействия антипсихотическими препаратами [47]. При явном лекарственно-индуцированном СПБ коррекция медикаментозной терапии – первоочередная задача [11].

Пациентам с СПБ, вызванным миелопатией или радикулопатией, проводят хирургическое вмешательство [1]. Хирургическая коррекция сколиоза может быть показана, когда тяжелый фронтальный дисбаланс или радикуломиелопатии возникают как осложнение деформации; при их отсутствии предпочтительнее, как правило, наблюдение врача и физиотерапия [11].

Другие методы лечения, в том числе миорелаксанты или ботулинотерапия в паравerteбральные мышцы, часто уменьшают и даже полностью устраняют симптомы [39, 11].

У пациентов с БП и СПБ глубокая стимуляция субталамических ядер неэффективна [1]. Отмечен некоторый положительный эффект односторонней стимуляции ножко-мостового ядра, возможно, путем влияния на контроль мышечного тонуса во время стояния [21, 47]. Однако в совместной работе С. Schlenstedt, О. Gavriluc *et al.* показали большее влияние DBS на поструральное выравнивание не в переднезаднем, а медиолатеральном направлении, что характерно для синдрома Пизанской башни [55].

У некоторых пациентов с СПБ применяли ортопедические приспособления для фиксации позвоночника, но во многих случаях больные не выдерживали их ношения [1].

Программы реабилитации при СПБ, включающие в себя поструральную реабилитацию, кинезиотейпирование, подтвердили эффективность [56].

Заключение

В неврологической практике при нейродегенеративных заболеваниях могут встречаться различные патологические поструральные позы. Наиболее частыми, по данным обзора, являются камптокормия, антеколлиз, ретроколлиз, синдром Пизанской башни и сколиоз. Врачи-клиницисты должны учитывать эту широту спектра заболеваний, между которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику при поструральных деформациях, чтобы понять их механизм развития в каждом конкретном случае, назначить необходимые дополнительные методы для уточнения диагноза и определиться с методами коррекции.

Разработка новых реабилитационных схем медикаментозной и немедикаментозной терапии, в зависимости от типа течения и выраженности патологической поструральной позы, поможет предотвратить это часто необратимое состояние и снизить количество осложнений, например падений, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Список литературы / References

1. Doherty K.M., van de Warrenburg B.P., Peralta M.C., Silveira-Moriyama L., Azulay J.P., Gershnik O.S., Bloem B.R. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (6): 538–549. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70067-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70067-9)
2. Fasano A., Geroin C., Berardelli A., Bloem B.R., Espay A.J., Hallett M., Lang A.E., Tinazzi M. Diagnostic criteria for camptocormia in Parkinson's disease: A consensus-based proposal. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; (53): 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.04.033>
3. Margraf N.G., Wolke R., Granert O., Berardelli A., Bloem B.R., Djaldetti R., Espay A.J., Fasano A., Furusawa Y., Giladi N., Hallett M., Jankovic J., Murata M., Tinazzi M., Volkman J., Berg D., Deuschl G. Consensus for the measurement of the camptocormia angle in the standing patient. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; (52): 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.06.013>
4. Margraf N.G., Wrede A., Deuschl G., Schulz-Schaeffer W.J. Pathophysiological Concepts and Treatment of Camptocormia. *J Parkinsons Dis.* 2016; 6 (3): 485–501. <https://doi.org/10.3233/JPD-160836>
5. Srivaniachopoom P., Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87 (1): 75–85. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310049>
6. Türk M., Nagel A.M., Roemer F., Schlötzer-Schrehardt U., Thiel C.T., Winterholler M., Schröder R. Camptocormia as the presenting symptom in sporadic late onset nemaline myopathy: a case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019; 20 (1): 553. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2942-0>
7. Lehmann Urban D., Mollagh Scholle L., Alt K., Ludolph A.C., Rosenbohm A. Camptocormia as a Novel Phenotype in a Heterozygous POLG2 Mutation. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10 (2): 68. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10020068>
8. Sato T., Natori T., Hata T., Yamashiro N., Shindo K., Takiyama Y. Camptocormia as an onset symptom of myasthenia gravis. *Neurol Sci.* 2017; 38 (3): 515–516. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2752-1>
9. Seidel C., Kuhn T., Kortmann R.D., Hering K. Radiation-induced camptocormia and dropped head syndrome: Review and case report of radiation-induced movement disorders. *Strahlenther Onkol.* 2015; 191 (10): 765–770. <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0857-8>
10. Furusawa Y., Hanakawa T., Mukai Y., Aihara Y., Taminato T., Iwata Y., Takei T., Sakamoto T., Murata M. Mechanism of camptocormia in Parkinson's disease analyzed by tilt table-EMG recording. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21 (7): 765–770. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.02.027>

11. Ha Y., Oh J.K., Smith J.S., Ailon T., Fehlings M.G., Shaffrey C.I., Ames C.P. Impact of Movement Disorders on Management of Spinal Deformity in the Elderly. *Neurosurgery*. 2015; 77 Suppl 4: S173–S185. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000940>
12. Ou R., Liu H., Hou Y., Song W., Cao B., Wei Q., Yuan X., Chen Y., Zhao B., Shang H. Predictors of camptocormia in patients with Parkinson's disease: A prospective study from southwest China. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; (52): 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2018.03.020>
13. Cemi S., Mus L., Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis*. 2019; 9 (3): 501–515. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>
14. Tatu L., Bogousslavsky J. Camptocormia: New Signs in an Old Syndrome. *Front Neurol Neurosci*. 2018; (42): 87–95. <https://doi.org/10.1159/000475683>
15. Nakane S., Yoshioka M., Oda N., Tani T., Chida K., Suzuki M., Funakawa I., Inukai A., Hasegawa K., Kuroda K., Mizoguchi K., Shioya K., Sonoda Y., Matsuo H. The characteristics of camptocormia in patients with Parkinson's disease: A large cross-sectional multicenter study in Japan. *J Neurol Sci*. 2015; 358 (1–2): 299–303. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.015>
16. Ali F., Matsumoto Y., Hassan A. Camptocormia: Etiology, diagnosis, and treatment response. *Neural Clin Pract*. 2018; 8 (3): 240–248. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000453>
17. Margraf N.G., Rohr A., Granert O., Hampel J., Drews A., Deuschl G. MRI of lumbar trunk muscles in patients with Parkinson's disease and camptocormia. *J Neurol*. 2015; 262 (7): 1655–1664. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7726-3>
18. Bertram K.L., Stipe P., Colosimo C. Treatment of camptocormia with botulinum toxin. *Toxicol*. 2015; 107 (Pt A): 148–153. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2015.06.004>
19. Mensikova K., Kaiserova M., Vastik M., Kurcova S., Kanovsky P. Treatment of camptocormia with continuous subcutaneous infusions of apomorphine: 1-year prospective pilot study [published correction appears in *J Neural Transm (Vienna)*. 2015; 122 (6): 835–839. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1297-9>
20. Mills R., Bahroo L., Pagan F. An update on the use of botulinum toxin therapy in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015; 15 (1): 511. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0511-3>
21. Lee K.H., Kim J.M., Kim H.S. Back Extensor Strengthening Exercise and Backpack Wearing Treatment for Camptocormia in Parkinson's Disease: A Retrospective Pilot Study. *Ann Rehabil Med*. 2017; 41 (4): 677–685. <https://doi.org/10.5535/arm.2017.41.4.677>
22. Fasano A., Aquino C.C., Krauss J.K., Honey C.R., Bloem B.R. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11 (2): 98–110. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.252>
23. Artusi C.A., Zibetti M., Romagnolo A., Rizzone M.G., Merola A., Lopiano L. Subthalamic deep brain stimulation and trunk posture in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2018; 137 (5): 481–487. <https://doi.org/10.1111/ane.12889>
24. Schulz-Schaeffer W.J., Margraf N.G., Munser S., Wrede A., Buhmann C., Deuschl G., Oehlwein C. Effect of neurostimulation on camptocormia in Parkinson's disease depends on symptom duration. *Mov Disord*. 2015; 30 (3): 368–372. <https://doi.org/10.1002/mds.26081>
25. Ekmecki H., Kaptan H. Camptocormia and deep brain stimulation: The interesting overlapping etiologies and the therapeutic role of subthalamic nucleus-deep brain stimulation in Parkinson disease with camptocormia. *Surg Neurol Int*. 2016; 7 (Suppl 4): S103–S107. <https://doi.org/10.4103/S1252-7806.176130>
26. Liang S., Yu Y., Li H., Wang Y., Cheng Y., Yang H. The Study of Subthalamic Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease-Associated Camptocormia. *Med Sci Monit*. 2020; 26: e919682. <https://doi.org/10.12659/MSM.919682>
27. Chieng L.C., Madhavan K., Wang M.Y. Deep brain stimulation as a treatment for Parkinson's disease related camptocormia. *J Clin Neurosci*. 2015; 22 (10): 1555–1561. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.05.018>
28. Pirošek Z., Bajenaru O., Kovács N., Milanov I., Relja M., Skovranek M. Update on the Management of Parkinson's Disease for General Neurologists. *Parkinsons Dis*. 2020; 9131474. <https://doi.org/10.1155/2020/9131474>
29. Lefavre S.C., Almeida Q.J. Can sensory attention focused exercise facilitate the utilization of proprioception for improved balance control in PD? *Gait Posture*. 2015; 41 (2): 630–633. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.01.013>
30. Duarte R., Mesnard M., de Sèze M., Vignolles C., Wentzy P. Characterization of morphological trunk changes in camptocormia patients. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2015; 18 (Suppl 1): 1930–1931. <https://doi.org/10.1080/10255842.2015.1069573>
31. Brown E.V.D., Bleakley S., Vojcsik G., Weidle J., Boring E. The effect of a novel thoracolumbar brace on spinal alignment in Parkinson's disease: a pilot study. *J Phys Ther Sci*. 2020; 32 (1): 72–78. <https://doi.org/10.1589/jpts.32.72>
32. Ye B.K., Kim H.S., Kim Y.W. Correction of camptocormia using a cruciform anterior spinal hyperextension brace and back extensor strengthening exercise in a patient with Parkinson disease. *Ann Rehabil Med*. 2015; 39 (1): 128–132. <https://doi.org/10.5535/arm.2015.39.1.128>
33. Cai Y., Reddy R.V., Varshney V., Chakravarthy K.V. Spinal cord stimulation in Parkinson's disease: a review of the preclinical and clinical data and future prospects. *Bioelectronic Med*. 2020; (6): 5. <https://doi.org/10.1186/s42234-020-00041-9>
34. Okada Y., Kita Y., Nakamura J., Kataoka H., Kiriyama T., Ueno S., Hiayamizu M., Morioka S., Shomoto K. Galvanic vestibular stimulation may improve anterior bending posture in Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2015; 26 (7): 405–410. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000360>
35. Raju S., Ravi A., Prashanth L.K. Cervical Dystonia Mimics: A Case Series and Review of the Literature. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2019; (9): 10.7916/tohm.v0.707. <https://doi.org/10.7916/tohm.v0.707>
36. Savica R., Kumar N., Ahlskog J.E., Josephs K.A., Matsumoto J.Y., McKeon A. Parkinsonism and dropped head: dystonia, myopathy or both? *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18 (1): 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2011.08.006>
37. Bouça-Machado R., Pona-Ferreira F., Gonçalves N., Leitão M., Cacho R., Castro-Caldas A., Ferreira J.J. CNS Multidisciplinary Team. Outcome Measures for Evaluating the Effect of a Multidisciplinary Intervention on Axial Symptoms of Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020; (11): 328. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00328>
38. Bouça-Machado R., Duarte G.S., Patriarca M., Castro Caldas A., Alarcão J., Fernandes R.M., Mestre T.A., Matias R., Ferreira J.J. Measurement Instruments to Assess Functional Mobility in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract*. 2019; 7 (2): 129–139. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12874>
39. Iijima M., Osawa M., Uchiyama S., Kitagawa K., Pramipexole-induced antecollis in patients with Parkinson's disease: Two cases and literature review. *eNeurological Sci*. 2015; (1): 21–23. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2015.09.001>
40. Fasano A., Borlot F., Lang A.E., Andrade D.M. Antecollis and levodopa-responsive parkinsonism are late features of Dravet syndrome. *Neurology*. 2014; 82 (24): 2250–2251. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000521>
41. Kataoka H., Sawada Y., Namizaki T., Shimozato N., Yoshiji H., Ueno S. Intrajejunal Infusion of Levodopa-Carbidopa Gel Can Continuously Reduce the Severity of Dropped Head in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2017; (8): 547. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00547>
42. Chen Q., Yu J.P., Cisneros E., Benadof C.N., Zhang Z., Barbano R.L., Goetz C.G., Jankovic J., Jinnah H.A., Perlmuter J.S., Appelbaum M.L., Stebbins G.T., Comella C.L., Peterson D.A. Postural Directionality and Head Tremor in Cervical Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2020; (10). <https://doi.org/10.7916/tohm.v0.745>
43. Ferrazzano G., Berardelli I., Belvisi D., De Bartolo M.L., Di Vita A., Conte A., Fabbri G. Awareness of Dystonic Posture in Patients with Cervical Dystonia. *Front Psychol*. 2020; (11): 1434. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01434>
44. Jinnah H.A., Neychev V., Hess E.J. The anatomical basis for dystonia: the motor network model. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2017; (7): 506. <https://doi.org/10.7916/D8V69X3S>
45. Garone G., Capuano A., Travaglini L., Graziola F., Stregapede F., Zanni G., Vigeveno F., Bertini E., Nicita F. Clinical and Genetic Overview of Paroxysmal Movement Disorders and Episodic Ataxias. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (10): 3603. <https://doi.org/10.3390/ijms21103603>
46. Huh Y.E., Kim K., Chung W.H., Youn J., Kim S., Cho J.W. Pisa Syndrome in Parkinson's Disease: Pathogenic Roles of Vertically Perception Deficits. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 1804. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20129-2>
47. Michel S.F., Arias Carrión O., Correa T.E., Alejandro P.L., Micheli F. Pisa Syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2015; 38 (4): 135–140. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000092>
48. Akiyama H., Nukui S., Akamatsu M., Hasegawa Y., Nishikido O., Inoue S. Effectiveness of spinal cord stimulation for painful camptocormia with Pisa syndrome in Parkinson's disease: a case report. *BMC Neurol*. 2017; 17 (1): 148. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0926-y>
49. Tinazzi M., Juergenson I., Squintani G., Vattemi G., Montemezzi S., Censi D., Barone P., Bovi T., Fasano A. Pisa syndrome in Parkinson's disease: an electrophysiological and imaging study. *J Neurol*. 2013; 260 (8): 2138–2148. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6945-8>
50. Lee Y.F. Antipsychotic-Induced Pisa Syndrome: A 2-Year Follow-up Study. *Clin Neuropharmacol*. 2018; 41 (2): 60–63. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000274>
51. Suresh Kumar P.N., Gopalakrishnan A. Clozapine-associated Pisa syndrome: A rare type of tardive dystonia. *Indian J Psychiatry*. 2017; 59 (3): 390–391. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianPsychiatry_308_16
52. Alwardat M., Di Lazzaro G., Schirinzi T., Sinibaldi Salime P., Mercuri N.B., Pisani A. Does Pisa syndrome affect upper limb function in patients with Parkinson's disease? An observational cross-sectional study. *NeuroRehabilitation*. 2018; 42 (2): 143–148. <https://doi.org/10.3233/NRE-172274>
53. Geroin C., Gandolfi M., Maddalena I., Smânia N., Tinazzi M. Do Upper and Lower Camptocormias Affect Gait and Postural Control in Patients with Parkinson's Disease? An Observational Cross-Sectional Study. *Parkinsons Dis*. 2019; (2019): 9026890. <https://doi.org/10.1155/2019/9026890>
54. Miletić V., Radić B., Relja M., Acute pisa syndrome as a neurological emergency. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015; 27 (2): e159–e160. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14050105>
55. Schlenstedt C., Gavriluc O., Boße K., Wolke R., Granert O., Deuschl G., Margraf N.G. The Effect of Medication and Deep Brain Stimulation on Posture in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2019; (10): 1254. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01254>
56. Capecci M., Serpicelli C., Fiorentini L., Censi G., Ferretti M., Orni C., Renzi R., Provinciali L., Ceravolo M.G. Postural rehabilitation and Kinesio taping for axial postural disorders in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014; 95 (6): 1067–1075. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.01.020>

Статья поступила / Received 25.01.22

Получена после рецензирования / Revised 27.01.22

Принята к публикации / Accepted 28.01.22

Сведения об авторах

Копишинская Светлана Васильевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации¹. E-mail: kopishinskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0926-7724

Величко Иван Александрович, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов². ORCID: 0000-0002-6013-6634

Коротыш Мария Анатольевна, врач-невролог³. ORCID: 0000-0002-6745-2445

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

³ООО «Медико-генетический центр „Геном“», Нижний Новгород

Автор для переписки: Копишинская Светлана Васильевна. E-mail: kopishinskaya@gmail.com

Для цитирования: Копишинская С.В., Величко И.А., Коротыш М.А. Патологические постральные позы при нейродегенеративных заболеваниях. *Медицинский алфавит*. 2022; (1): 64–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-64-70>

About authors

Kopishinskaya Svetlana V., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology, Neurosurgery and Neurorehabilitation¹. E-mail: kopishinskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0926-7724

Velichko Ivan A., assistant of Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery with the course of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists². ORCID: 0000-0002-6013-6634

Korotysh Maria A., neurologist³. ORCID: 0000-0002-6745-2445

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

³Medical and Genetic Centre 'Genome', Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author: Kopishinskaya Svetlana V. E-mail: kopishinskaya@gmail.com

For citation: Kopishinskaya S.V., Velichko I.A., Korotysh M.A. Pathological postural postures in neurodegenerative diseases. *Medical alphabet*. 2022; (1): 64–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-64-70>



Тезисы молодых ученых, представленные к XVIII Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» (10–12 февраля 2022 г., Москва)

Abstracts of young scientists presented for XVIII Interdisciplinary Conference 'Wein Readings' (February 10–12, 2022, Moscow)

Реабилитация когнитивных нарушений у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с позиции возможностей клиники превентивной медицины

И. В. Авдеева^{1,2}, Е. А. Лысых¹

¹ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет», Белгород

²ООО МЦ «РИВЬЕРА», Белгород

Актуальность. Не вызывает сомнений актуальность проблемы когнитивных нарушений после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Бойко А. Н. и др., 2020]. Патогенетические аспекты развития когнитивных нарушений являются результатом множества причин: прямое повреждение вирусом коры мозга и подкорковых структур, нейровоспаление на фоне гиперцитокинового пула, тяжелая коагулопатия, ИВЛ, седация, побочные эффекты препаратов и пр. [Белоцерковская Ю. Г., Романовских А. Г., Смирнов И. П., Синопальников А. И., 2021; Dos Santos M. F., Devalle E., Aran V. *Et al.*, 2020]. При этом до сих пор ведется поиск оптимальной схемы коррекции когнитивных нарушений у таких пациентов.

Цель исследования. Оценка эффективности комбинированной терапии когнитивных нарушений у пациентов, перенесших COVID-19, с применением интервальной гипоксии-гипероксической терапии (ИГГТ) в комбинации с пептидным препаратом Актовегин.

Материалы и методы. Исследование носило характера проспективного. Включены пациенты ($n = 64$; средний возраст $49 \pm 4,1$ года) с умеренными когнитивными нарушениями, разделенные на основную ($n = 32$) и контрольную ($n = 32$) группы. Критерий включения: подтвержденная COVID-19 в течение 12 месяцев, MMSE 24–27 баллов. Пациенты основной группы получали 15 сеансов ИГГТ (циклы гипоксии/гипероксии 15/40% O₂) и препарат пептидной природы Актовегин («Такеда Австрия ГмбХ», Австрия) в дозе 0,4 г внутривенно однократно в день, курс терапии 15 дней, контрольной – только 15 сеансов ИГГТ. Контроль состояния проведен по MMSE. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 13.3, а также методов параметрического и непараметрического анализа.

Результаты. По прошествии курса результаты пациентов основной группы – MMSE $28,2 \pm 0,2$, контрольной – $27,1 \pm 0,4$ балла, при $p < 0,05$ (на старте терапии – $27,4 \pm 0,3$ и $26,8 \pm 0,1$ соответственно).

Заключение. С учетом отсутствия четких стратегий назначения фармакотерапии когнитивных нарушений у пациентов, перенесших COVID-19, а также полученных результатов в столь короткий срок наблюдения (15 дней), включение пептидных препаратов в схемы коррекции когнитивной дисфункции может быть стартом для создания эффективных схем терапии таких постковидных осложнений, как когнитивные нарушения и пр. в условиях современных клиник превентивной медицины.

25-ОН витамин D при головокружении

А. С. Беденко

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

Актуальность. Головокружение различного генеза является одной из наиболее частых причин обращения к неврологу, составляя, по разным источникам, 10–20%. Вестибулярное головокружение обусловлено поражением вестибулярного анализатора на центральном или периферическом уровне. Наиболее частая причина вестибулярного головокружения – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, другой значимой причиной рецидивирующего вестибулярного головокружения является вестибулярная мигрень.

Цель исследования. Уточнение наличия и характера метаболических расстройств среди пациентов с нарушениями вестибулярной системы на центральном и периферическом уровнях.

Материалы и методы. В исследование вошли 89 пациентов, из них 53 имели доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, 36 – центральные вестибулярные нарушения. Всем пациентам было проведено нейровестибулярное обследование, включавшее оценку нистагма, координаторных проб, теста с интенсивным встряхиванием головы, пробы Хальмаги, позиционных проб (Дикс – Холлпайка и Маклюра – Пагини). Всем пациентам было выполнено исследование на 25-ОН-витамин D с помощью ИФА. Интенсивность головокружения оцени-

васлась с помощью шкалы оценки тяжести головокружения (ШОГ). Для статистической обработки использовались программы Statistica и Stattech.

Результаты. Среди пациентов в группе с ДППГ Уровень 25-ОН витамина D варьировал от 5,2 до 42,0 нг/мл, средний уровень составил $19,5 \pm 9,07$, медиана – 17, верхний и нижний квартили составляют 24,8 и 13,0 соответственно. Пациенты с ДППГ были разделены на две группы в зависимости от рецидивирования. При сопоставлении показателя «25-ОН витамин D», в зависимости от показателя рецидивирования, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,008$), медианное значение в группе с рецидивированием – 15, без рецидивирования – 22 нг/мл. Использован критерий U-критерий Манна – Уитни. При ROC-анализе выявлено пороговое значение 25-ОН витамина D 22,3 нг/мл (рецидивирование планируется при значении ниже этого параметра). В группе с центральными вестибулярными нарушениями медиана уровня 25-ОН-витамина D – 24 нг/мл (Q1–16; Q2–36), что соответствует недостаточности. Следует отметить, что у 38,9% значения 25-ОН-витамина D были менее 20 нг/мл, что соответствует дефициту, у 25,0% соответствовали недостаточности. Нормальные уровни 25-ОН витамина D (свыше 30 нг/мл) отмечались лишь у 13 пациентов, что составило 36,1%. Из группы пациентов с ДППГ мы выбрали 30 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с группой пациентов с центральными вестибулярными нарушениями. Сравнительный анализ не продемонстрировал отличий по показателю 25-ОН-витамина D.

Заключение. Недостаток витамина D является предиктором рецидивирования ДППГ. Отсутствие различий между группами с центральными и периферическими вестибулярными нарушениями обусловлено, вероятнее всего, повышенной распространенностью недостатка витамина D среди пациентов с центральными вестибулярными синдромами, что требует дальнейших исследований.

Способ повышения эффективности патогенетической терапии синдрома ригидного человека

В. А. Михайлова^{1,2}, Д. А. Дегтерев^{1,2}

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

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

Актуальность. Синдром ригидного человека (СРЧ) – редкое заболевание с прогрессирующей мышечной ригидностью и болезненными мышечными спазмами. Предполагается аутоиммунный патогенез, ассоциированный с антителами к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD), поражающими ГАМКергические нейроны, что снижает ингибирующие процессы в центральной нервной системе. В редких случаях это проявление паранеопластического синдрома. Патогенетическая терапия первой линии – применение внутривенного человеческого иммуноглобулина (ВВИГ). Также используются методы экстракорпоральной

гемокоррекции (ЭГ), направленные на удаление антител. Каскадная плазмофильтрация (КПФ) – современный селективный метод ЭГ, который обладает преимуществами в скорости достижения и полноте клинического эффекта.

Цель исследования. Сравнить эффективность двух методов патогенетической терапии СРЧ – монотерапии КПФ и комбинированной терапии КПФ + ВВИГ в экспериментальном рандомизированном плацебо-неконтролируемом исследовании.

Материалы и методы. С 2020 по 2021 год на базе ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ» выявлено 4 пациента (женщины, от 35 до 57 лет) с СРЧ. У всех пациентов исключалось проявление паранеопластического синдрома. Пациенты разделены на две группы: 1-я группа – монотерапия КПФ (3–5 сеансов через день); 2-я группа – комбинированная терапия КПФ + ВВИГ (суммарная доза 2 г/кг). Эффективность оценивалась при помощи количественной оценки мышечной силы в подвздошно-поясничных мышцах (Medical Research Council Weakness Scale, MRC), спастичности в четырехглавых мышцах (Modified Ashworth Scale, MAS), болевого синдрома (100 мм визуально-аналоговой шкалы, ВАШ) и степени самообслуживания (Barthel Index, BI) до и после курса терапии. В 1-ю группу вошло 2 пациента: 1-й пациент прошел пять сеансов КПФ, 2-й пациент прошел шесть курсов КПФ. Во 2-ю группу вошло 2 пациента: 1-й пациент – курс КПФ и ВВИГ, 2-й – шесть курсов КПФ и ВВИГ.

Результаты. В 1-й группе после курса КПФ отмечалось увеличение силы и снижение спастичности на 1 балл по MRC и MAS, увеличение степени самообслуживания по BI на 5 баллов. Во 2-й группе на фоне курса ВВИГ + КПФ – увеличение силы и снижение спастичности на 2 балла по MRC и MAS, увеличение степени самообслуживания по BI на 10 баллов. В двух группах было снижение болевого синдрома более 50%.

Заключение. КПФ – эффективный метод патогенетической терапии у пациентов СРЧ. Однако комбинированная терапия (КПФ + ВВИГ) показала преимущество за счет лучшего клинического исхода заболевания и большего снижения степени инвалидизации пациентов. Требуются дальнейшие исследования для определения оптимальных режимов лечения синдрома ригидного человека.

Терапевтический эффект нормализации уровня витамина D у женщин с хронической головной болью напряжения

А. А. Колоскова^{1,2}

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ГБУЗ НО «Городская больница № 24 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород

Актуальность. Современные исследования указывают на терапевтический эффект витамина D (VD) при хронической боли. При этом нет данных о применении VD при лечении хронической головной боли напряжения (ХГБН).

Цель исследования. Сравнительная оценка эффективности различных вариантов профилактического лечения ХГБН: использование колекальциферола, стандартной терапии заболевания и комбинации этих методов.

Материал и методы. В исследовании было пролечено 125 женщин с ХГБН и гиповитаминозом D. Оценивались частота головной боли (ЧГБ), индекс НИТ, частота приема анальгетиков. Уровень VD измерялся по содержанию 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. Пациентки получали дифференцированную профилактическую терапию в течение 16 недель: группа 1 – колекальциферол, группа 2 – амитриптилин, группа 3 – комбинацию этих препаратов. Эффективность терапии оценивалась по снижению ЧГБ от исходной.

Результаты. Уровень 25(OH)D на фоне лечения в группах 1 и 3 повысился до нормы VD (оба $p < 0,001$), в группе 2 – не изменился ($p = 0,131$). В группе 1 ЧГБ уменьшилась с 26,0 до 19,0 дн/мес, индекс НИТ – с 56,0 до 54,0 балла, частота приема анальгетиков – с 12,0 до 10,0 дн/мес (все $p \leq 0,001$). В группе 2 значения этих параметров ХГБН снизились более выражено, чем в группе 1 (все $p < 0,017$), а в группе 3 более существенно, чем в группе 2 (все $p < 0,017$). В группе 1 у женщин с начальным дефицитом VD против недостаточности эффективности терапии была больше: снижение ЧГБ на 36 % против 13 % соответственно ($p = 0,006$). При дефиците VD эффективность терапии в группе 1 оказалась ниже, чем в группе 2 (36 % против 55 % соответственно; $p = 0,012$), а в группе 3 выше, чем в группе 2 (74 % против 55 % соответственно; $p < 0,001$). При недостаточности VD эффективность терапии в группах 2 и 3 не отличалась и была выше, чем в группе 1: 54, 54 и 13 % соответственно ($p_{2-3} = 0,152$; $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$).

Заключение. У женщин с ХГБН компенсация гиповитаминоза D сопровождается снижением ЧГБ, частоты приема анальгетиков и повышением качества жизни. Данное лечение менее эффективно, чем стандартное, и не рекомендуется в виде монотерапии ХГБН. Однако при дефиците VD нормализация уровня 25(OH)D способствует росту эффективности стандартной терапии ХГБН и может использоваться как адъювантный метод лечения заболевания.

Нефармакологическая терапия синдрома хронической тазовой боли

М. С. Леонтьева, А. Н. Баринев, В. А. Парфенов

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

Актуальность. Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) является актуальной междисциплинарной проблемой. Для пациентов с СХТБ характерно наличие эмоциональных расстройств (тревожность, депрессия и катастрофизация). Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и кинезиотерапия применяются в лечении СХТБ. Однако в литературе отсутствуют достоверные данные о положительном эффекте этих методов.

Цель исследования. Оценить роли кинезиотерапии и когнитивно-поведенческой терапии в лечении СХТБ.

Материалы и методы. Было осмотрено 16 пациентов с установленными диагнозами: миофасциальный синдром мышц тазового дна, кокцигодия, вульводиния, невропатия срамного нерва, интерстициальный цистит, синдром подвздошно-поясничной мышцы. Проводились сбор анамнеза, неврологическое, нейроортопедическое, психометрическое обследования. Использовались шкалы оценки тазовой боли UPOINT, индекс сексуальной женской дисфункции (FSFI), женский урологический индекс тазовой боли, индекса симптомов и качества жизни больных интерстициальным циститом (Interstitial Cystitis Symptom and Problem Indexes, ICSI, ICPI), шкалы симптомов тазовой боли, безотлагательности и частоты мочеиспусканий (the Pelvic Pain Urgency and Frequency Questionnaire, PUF), Питсбургский опросник на определение индекса качества сна (PSQI), шкала сонливости EPWORTH (ШСЭ), анкета оценки качества жизни. Пациенты были разделены на две группы по восемь человек. Первая группа получала фармакотерапию. Со второй проводились кинезиотерапия и КПТ. Эффективность лечения оценивалась по динамике показателей визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до начала курса лечения и после его завершения.

Результаты. В первой группе болевой синдром уменьшился, однако сексуальная функция, настроение и качество жизни остались на прежнем уровне. Во второй группе у пациентов терапия привела к уменьшению боли, диспареунии, беспокойства, улучшению сексуальной функции и качества жизни, настроения, сна, физической активности, а также социальной и эмоциональной функции.

Заключение. Эмоциональные расстройства широко распространены среди пациентов с СХТБ и связаны с усилением боли и снижением качества жизни. Таким пациентам лучше всего подходит комплексный мультимодальный подход к лечению, который включает как немедикаментозные, так и фармакологические методы лечения.

Клинические особенности течения цефалгий при новой коронавирусной инфекции COVID-19

О. А. Лисина

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Актуальность. Коронавирусная инфекция COVID-19 сопровождается неврологическими нарушениями, которые проявляются со стороны центральной нервной системы (головная боль [ГБ], головокружение, судороги, нарушение сознания), периферической нервной системы (агевзия, аносмия). По данным исследований, от 28,9 до 40,0 % пациентов с установленной коронавирусной инфекцией COVID-19 предъявляют жалобы на ГБ. В связи с этим необходимо выяснить особенности ГБ для оптимизации терапевтических подходов.

Цель исследования. Изучить особенности фенотипических характеристик цефалгий, возникающих при COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 140 пациентов в возрасте от 37 до 60 лет, находящихся на стационарном лечении по поводу коронавирусной инфекции COVID-19.

Результаты и обсуждение. В исследованиях была обнаружена прямая линейная зависимость между уровнем IL-6 и оценкой головной боли по визуальной аналоговой шкале. В среднем головная боль оценивалась пациентами в 6–7 баллов – от умеренной постоянной до сильной. По локализации наблюдается преимущественно двусторонняя головная боль, чаще в лобной или височной области. По характеру описывается как давящая, реже пульсирующая, колющая. ГБ могут сопутствовать фонофобия и светобоязнь. Только 5% обследуемых имели первичную головную боль в виде мигрени. ГБ при COVID-19 имеет вторичный характер, и в ходе исследования определены следующие фенотипы цефалгий: фенотип мигрени, фенотип головной боли напряжения и фенотип кашлевой головной боли.

Выводы. Цефалгия является частым симптомом, возникающим при COVID-19. Чаще всего ГБ при коронавирусной инфекции COVID-19 соответствовала следующим критериям: интенсивность по ВАШ более 7, длительность более 9 часов, уровень IL-6 выше 43 пг/мл. Цефалгии не являются прогностическим критерием развития коронавирусной инфекции COVID-19, но могут быть осложнением данного заболевания и проявляться при постковидном синдроме, что существенно снижает качество жизни пациентов.

Мигрень и микробиом ротоглотки

И. Л. Найденова^{1,2}, А. В. Симонова², Ал. Б. Данилов¹

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

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

Актуальность. Мигрень является большой медицинской и социально-экономической проблемой, применяемые традиционные методы лечения не всегда достаточно эффективны, поэтому актуален поиск новых этиопатогенетических подходов к решению данной проблемы. Профилактика и лечение коморбидных нарушений могут быть залогом успешной терапии.

Цель исследования. Определение роли изменений микробиома ротоглотки в развитии и клинических проявлениях мигрени.

Задачи. 1) Анализ микробиома ротоглотки у пациентов с мигренью и сравнение с нормой. 2) Выявление у пациентов с мигренью коморбидных заболеваний, соответствующих найденным отклонениям микробиоты ротоглотки от нормы. 3) Исследование взаимосвязи между клиническими проявлениями мигрени и наличием выявленных коморбидных заболеваний. 4) Оценка целесообразности применения метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ) к больным с мигренью.

Материалы и методы. 70 пациентов с мигренью (10 мужчин, 60 женщин) от 21 до 56 лет (средний возраст – 39 лет), среднее количество дней мигрени – 8 в месяц; не включались пациенты с другими видами головных болей, острыми заболеваниями и обострением хронической патологии органов дыхания и пищеварения, а также тяжелой соматической патологией. 15 здоровых испытуемых (5 мужчин и 10 женщин) от 18 до 55 лет (средний возраст 34 года), не страдающих мигренью, заболеваниями органов дыхания и пищеварения и другой тяжелой соматической патологией. Всем пациентам проводились стандартный неврологический осмотр, оценка дневника головной боли, оценка по шкале нарушений повседневной активности пациента в связи с мигренозными приступами (MIDAS) и микробиологическое исследование мазка со слизистой задней стенки ротоглотки с последующей оценкой по методу МСММ (определялся уровень 57 микроорганизмов, включая вирусы и грибы).

Результаты. 1) В ротоглотке пациентов с мигренью выявлено: а) достоверное повышение содержания маркеров резидентных (условно патогенных) микроорганизмов, свойственных для хронических заболеваний носоглотки (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus mutans*); б) увеличение содержания микробных маркеров, анаэробных микроорганизмов, нехарактерных для нормальной микробиоты верхних дыхательных путей (*Peptostreptococcus anaerobius* 18623, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus spp.*); в) появление маркеров транзитных микроорганизмов, в норме отсутствующих, характерных для кишечной микрофлоры (клостридии, грамотрицательные микроорганизмы – *Porphyromonas spp.*, *Kingella spp.*); г) появление вирусных маркеров группы герпеса; д) достоверное снижение содержания бифидобактерий. 2) У 100 % пациентов с мигренью в анамнезе или при осмотре обнаружены хронические заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). 3) У пациентов с более тяжелым течением мигрени в микробиоте ротоглотки достоверно увеличен уровень вирусных маркеров (вирусы группы герпеса) и снижено содержание бифидобактерий.

Выводы. У всех пациентов с мигренью выявляется нарушение микробиома ротоглотки (определяемое методом МСММ), характерные изменения микробиоты включают достоверное снижение содержания бифидобактерий и повышение содержания ряда патогенных и условно патогенных микроорганизмов, свойственных для хронических заболеваний ВДП и ЖКТ. Наряду с данными изменениями микробиома у всех пациентов с мигренью обнаружены заболевания ВДП, ЖКТ и герпетическая инфекция, что может свидетельствовать о роли этих коморбидных состояний в патогенезе мигрени. На данную патогенетическую взаимосвязь указывает корреляция клинических проявлений мигрени (тяжести приступов) с высоким уровнем вирусных маркеров группы герпеса и пониженным содержанием бифидобактерий. Для определения микробиоты ротоглотки у пациентов с мигренью может быть рекомендован метод МСММ.

Вариабельность сердечного ритма при паническом расстройстве в пробе с физической нагрузкой

В. В. Рябинин

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

Актуальность. У пациентов с паническим расстройством отмечается более высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии. Возможная причина – относительное преобладание симпатoadренальных влияний на сердечно-сосудистую систему у пациентов данной группы.

Цель исследования. Уточнение показателей ВСР (вариабельность сердечного ритма) у пациентов с паническим расстройством в ходе пробы с динамической физической нагрузкой.

Материалы и методы. Проведено исследование показателей ВСР при велоэргометрии ВЭМ (протокол тестирования по В. М. Михайлову, 2008; ЭКГ-монитор «Варикард» 2.81, велоэргометр Seca Cardiotest 100, расчет показателей в приложении Kubios HRV Premium 3.4, статистическая обработка в приложении IBM SPSS 20.0). Сравнение показателей между основной (с диагнозом «паническое расстройство» по критериям МКБ-10) и контрольной группой пациентов, сопоставимых по возрастному-половым показателям, и объемом выборок по 30 человек.

Результаты. При ВЭМ в основной группе отмечается более выраженное (статически значимое $p < 0,05$) снижение общей мощности спектра (ΔTP [ms^2] 1652 ± 154 против 1424 ± 141 в контрольной группе), причем снижение происходит за счет всех компонентов. В большей степени уменьшаются показатели, характеризующие парасимпатическую активность ($\Delta pNN 50$ [%] $8,3 \pm 0,5$ против $6,5 \pm 0,7$ в контрольной группе; ΔHF [ms^2] 587 ± 14 против 523 ± 18 в контрольной группе) при этом отмечается рост отношения LF/HF ($\Delta LF/HF = 3,1 \pm 0,2$ против $2,4 \pm 0,3$ в контрольной группе). Также в основной группе отмечается рост коэффициента восстановления (ЧСС в конце 6 мин / ЧСС в покое) $1,63 \pm 0,14$ против $1,28 \pm 0,11$ в контрольной группе ($p < 0,05$).

Заключение. Восстановительный период после дозированной физической активности у пациентов с паническим расстройством характеризуется относительным дефицитом парасимпатических влияний (более значимое снижение показателей $pNN 50$, HF , в том числе снижение общей вариабельности сердечного ритма, а также удлинение периода восстановления ЧСС). Уменьшение выраженности парасимпатических влияний формирует дефицит протективных регуляторных и антиаритмических влияний со стороны нервной системы, способствует активации провоспалительных процессов с возникновением органических изменений в иннервируемых тканях и приводит к последующему снижению приспособительной способности организма целом.

Исследование концентрации микробный маркеров в крови у пациентов с рассеянным склерозом

Т. Ш. Садеков

Отдел биологии бифидобактерий ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

Актуальность. Одной из актуальных задач, поставленных перед системой здравоохранения Правительством РФ, является увеличение продолжительности и улучшение качества жизни. Решение этих задач связано со своевременной диагностикой, персонализированным лечением и профилактикой возраст-ассоциированных заболеваний, к которым относится рассеянный склероз (РС). Это сложное системное заболевание центральной нервной системы на ранних стадиях не имеет выраженных клинических проявлений, что затрудняет ее своевременную диагностику. Поэтому актуальным является поиск новых диагностических подходов, основанных на системном исследовании взаимодействия макроорганизм-микробиота.

Цель исследования. Интегральная оценка взаимодействия «макроорганизм – микробиота» при рассеянном склерозе по концентрациям малых молекул микробного происхождения в крови.

Материалы и методы. Исследовали кровь пациентов в возрасте 48 ± 17 лет с РС методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии. Определяли концентрации малых молекул микробного происхождения (SMOM), относящихся к жирным кислотам, альдегидам, гидроксикилотам, стиролам с длиной углеродной цепи от 10 до 26 атомов. Полученные химические соединения (66 компонентов) являются микробными маркерами микроорганизмов, которые составляют четыре основных фило типа микробиома.

Результаты. При РС отмечается 1,5-кратное увеличение суммарной концентрации SMOM, а также октадецевого альдегида (микробного маркера бактериального плазмалогена) и суммы гидроксикилот, составляющих гидроксильный остаток липида А бактериального эндотоксина. Увеличение концентрации SMOM при РС указывает на повышенную эндотоксемию, что может быть следствием нарушения проницаемости СО ЖКТ и маркером воспалительных процессов. Структура микробиома при РС характеризуется увеличением представленности кокковой, грамположительной микрофлоры, увеличением *Actinobacteria* и снижением *Bacteroides*.

Заключение. SMOM имеют диагностическое значение при РС. Критерии, описывающие степень эндотоксемии, имеют статистически значимые различия в опытной и контрольной группах, что дает основания использовать их в диагностике. Состояние микробиома при РС имеет особенности, заключающиеся в подавлении маркерного фило типа *Bacteroides* за счет роста представленности фило типа *Actinobacteria*.

Возрастные индикаторы особого подхода к лечению болевого синдрома в посттравматическом периоде

М. В. Санькова

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

Актуальность. По статистическим данным, более 80% населения страдает от суставных и вертеброгенных болей, возникших после травм опорно-двигательного аппарата. Показано, что одним из основных предрасполагающих к травмам факторов является исходная несостоятельность соединительной ткани, которая отягощает течение болевого синдрома в посттравматическом периоде, способствует его хронизации и требует особого подхода к лечению. Многообразие клинических симптомов дисплазии и их возрастная модификация существенно затрудняет своевременную диагностику.

Цель исследования. Определить возрастные индикаторы дисплазии соединительной ткани для введения принципа их учета, который позволит своевременно корректировать лечение болевого синдрома в посттравматический период, предотвратить его хронизацию и рецидивы травм.

Материалы и методы. На базе Сеченовского университета обследовано 78 лиц в возрасте от 26 до 47 лет с болевым синдромом, возникшим после повторных травм опорно-двигательного аппарата. Идентификация диспластических признаков проводилась согласно специально разработанной анкете. Статистический анализ проводился с применением компьютерной программы Microsoft Excel 2010.

Результаты. Ранжирование наиболее часто встречаемых признаков дисморфогенеза соединительной ткани, в зависимости от их клинической значимости, позволило установить, что в возрасте 26–36 лет особого подхода к лечению болевого синдрома в посттравматическом периоде требуют лица астенического телосложения, имеющие избыточную подвижность суставов, тонкую кожу, мягкие ушные раковины и келоидные рубцы. С возрастом большее диагностическое значение приобретают такие признаки, как кифоз позвоночника, вальгусная деформация стоп, гиперпигментация кожи над остистыми отростками, атрофические стрии, варикозное расширение вен, диастаз мышц живота и рецидивирующие грыжи. К патогномичным индикаторам, имеющим значение в любом возрасте, относятся сколиоз позвоночника, X- и O-образные ноги, готическое небо и хруст в височно-нижнечелюстных суставах при движениях.

Заключение. Лечение болевого синдрома в посттравматическом периоде должно разрабатываться с учетом скрининга диспластических признаков. Выявление установленных возрастных индикаторов соединительнотканной несостоятельности требует своевременного включения мероприятий, направленных на ее укрепление, что будет способствовать профилактике рецидивированию травм и формированию хронического болевого синдрома.

Головные боли при впервые возникшем ишемическом инсульте

А. В. Ушенин^{1,2}, Е. Р. Лебедева^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

²Международный центр лечения головных болей «Европа-Азия» (ООО «ММЦ Европа-Азия»), Екатеринбург

Актуальность. Ни в одном исследовании ранее не проводилось проспективного изучения головной боли при впервые возникшем ишемическом инсульте.

Цель исследования. Ответить на два важных вопроса: 1) связаны ли головные боли, возникшие в начале инсульта, с этим инсультом, и каковы их типичные клинические характеристики? 2) каковы факторы, ассоциированные с развитием этих головных болей?

Материалы и методы. Исследуемая популяция состояла из 550 пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом (средний возраст – 63,1 года, 54% мужчин) и 192 пациента контрольной группы (средний возраст – 58,7 года, 36% мужчин), поступивших в приемное отделение без какого-либо острого неврологического дефицита или серьезных неврологических и соматических расстройств. Пациенты обеих групп были обследованы в день поступления. Все данные были собраны проспективно с использованием стандартизированной анкеты во время интервью по типу «лицом к лицу», проведенного специально обученными неврологами. Для выявления отличий головных болей во время впервые возникшего инсульта пациенты были проинтервьюированы о головных болях и их характеристиках в течение года до развития инсульта. Эти характеристики сравнивались с головными болями, возникшими в начале развития инсульта. В контрольной группе проведен опрос о головных болях в течение года до поступления в приемное отделение и о головных болях и их характеристиках в день поступления.

Результаты. Головная боль в дебюте впервые возникшего ишемического инсульта присутствовала у 82 (14,9%) из 550 больных. Более половины (56,0%) имели новый тип головной боли (преимущественно мигреноподобной), которая возникла впервые одновременно с началом инсульта, а 36,0% имели головную боль с измененными характеристиками (преимущественно головную боль напряжения). Головная боль нового типа не была выявлена в контрольной группе, а головная боль с измененными характеристиками значительно чаще встречалась при инсульте ($p < 0,009$), чем в контрольной группе. Эти головные боли относятся к головным болям, связанным с ишемическим инсультом. Головные боли, связанные с инсультом, ассоциировались с кардиоэмболией ($p = 0,002$, отношение шансов [ОШ] = 2,4; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,4–4,1), инсультом в вертебрально-базиллярном бассейне ($p = 0,010$; ОШ = 2,0; 95% ДИ: 1,2–3,5), размером инфаркта мозга более 15 мм ($p = 0,030$, ОШ = 1,7; 95% ДИ: 1,1–2,7), инфарктами мозжечка ($p = 0,002$; ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,1–4,8) и низкой встречаемостью атеросклероза крупных мозговых артерий ($p = 0,004$; ОШ = 0,4; 95% ДИ: 0,2–0,8).

Выводы. К головным болям, связанным с развитием впервые возникшего ишемического инсульта, относят-

ся головные боли нового типа и головные боли с измененными характеристиками. Эти головные боли связаны с определенными этиологическими факторами инсульта.

Особенности мигрени в зависимости от гендерных различий

Х. М. Халимова, Н. С. Рашидова, Б. Н. Холмуратова

Кафедра неврологии и медицинской психологии Ташкентской медицинской академии, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность. Мигрень (М) относится к наиболее частым формам первичной головной боли. ВОЗ включила М в список 19 заболеваний, в наибольшей степени нарушающих социальную адаптацию пациентов. Распространенность М колеблется у женщин от 11 до 25%, у мужчин – от 4 до 10%. Такое отличие в распространенности М доказанно связано с гормональными изменениями в организме во многих научных исследованиях. Исследования по изучению роли гендерной характеристики при мигрени не проводилось в Узбекистане.

Цель исследования. Определить клинко-неврологические особенности мигрени в зависимости от пола и гендерных различий больных в узбекской популяции.

Материалы и методы. Основу данного исследования составили результаты, полученные по итогам клинко-неврологического обследования больных с диагнозом «мигрень»: 15 мужчин и 30 женщин в возрасте от 18 до 50 лет. Обследование больных проводилось на базе кафедры нервных болезней Ташкентской медицинской академии в ГКБ № 7. Диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза и характерных клинических критериев, соответствующих диагностическим критериям международной классификации головных болей (International Headache Society, 2018). Для изучения гендерных различий воспользовались полоролевым опросником Сандры Бем (1974).

Результаты. Для подробного анализа гендерных характеристик пациентов с мигренью мы проанализировали такие качественные показатели, как маскулинность и фемининность. При анализе полоролевых особенностей опросником Сандра Бем среди пациентов с мигренью узбекской национальности выявили: женскую фемининность у 38 (84,4%), женскую маскулинность – у 7 (15,6%), мужскую фемининность – у 13 (86,7%), мужскую маскулинность – у 13 (13,3%). Среди обследованных нами лиц узбекской национальности андрогенные, а также недифференцированные типы не обнаружены, это, скорее всего, связано с восточно-национальными «тонкостями» популяции.

Заключение. Как видно, среди пациентов преобладали женщины и мужчины фемининного типа. Полученные данные указывают на преобладание при мигрени пациентов фемининного типа, независимо от пола больных. Столь высокий процент среди больных женщин, скорее всего, является следствием гормонального фона женского организма. При этом высокий процент фемининного типа среди больных с мигренью наводит на мысль, что не только гормональный фон, но и гендерные различия играют ключевую роль в развитии болезни.

Когнитивные расстройства у пациентов с хронической болезнью почек

С. М. Худаярова, Г. К. Рахматуллаева

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность. Хроническая болезнь почек (ХБП) – глобальная проблема современной медицины. Возникающие при этом заболевании неврологические осложнения являются неотъемлемой частью этого состояния, так как почки и головной мозг имеют схожее анатомическое строение сосудов и схожее физиологическое строение процессов, происходящих в них. Когнитивные расстройства (КР) – одно из частых осложнений, которое влияет на психологическое и социальное качество жизни пациентов.

Цель исследования. Изучить особенности КР у больных с ХБП в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находился 101 пациент с диагнозом ХБП. Из них 61 (60,3%) мужчина и 40 (39,6%) женщин. Средний возраст всех больных составил $46,20 \pm 15,01$ года, при этом средний возраст мужчин составил $42,20 \pm 12,00$ года, средний возраст женщин – $39,30 \pm 11,50$ года. Всем больным были проведены стандартный неврологический осмотр и оценка когнитивных функций по шкале SAGE (Self-Administered Gerocognitive Examination).

Результаты. При оценке КР в группе больных, которые не получают гемодиализ ($n = 23$), 18 (64,2%) больных имели легкие КР, 10 (35,7%) больных – умеренные КР, баллы, соответствующие деменции, не получил не один из пациентов. В группе больных, получающих программный гемодиализ ($n = 30$), у 1 больного не было выявлено КР, его баллы соответствовали нормативным данным, 9 (30,0%) больных имели легкие КР, 18 (60,0%) – умеренные КР и 2 (6,6%) больных имели признаки деменции. В группе больных после пересадки почек ($n = 43$) показатели шкалы были лучше: 3 (7,0%) не было выявлено когнитивных расстройств, 33 (76,6%) имели легкие КР, 7 (16,2%) имели умеренные КР. Полученные данные свидетельствуют что когнитивные нарушения наблюдаются у всех пациентов с ХБП независимо от стадии заболевания, но более низкие баллы по когнитивной шкале наблюдаются у больных, которые находятся на гемодиализе.

Выводы. 1) Полученные данные свидетельствуют что КР наблюдаются у всех пациентов с ХБП независимо от стадии заболевания, но более низкие баллы наблюдаются у больных, которые находятся на гемодиализе – 18 (60,0%). 2) Также у 64,2% больных на додиализной стадии ХБП имеются КР легкой степени, которые возможно определить на ранней стадии и предотвратить дальнейшее прогрессирование когнитивной дисфункции. 3) Трансплантация почек частично восстанавливает функции почек и облегчает многие уремические симптомы, в том числе когнитивные функции: легкие КР – у 33 (76,7%), умеренные КР – у 7 (16,2%).

Статья поступила / Received 25.01.22

Получена после рецензирования / Revised 26.01.22

Принята к публикации / Accepted 28.01.22

Для цитирования: Тезисы молодых ученых, представленные к XVIII Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» (10–12 февраля 2022 г., г. Москва), Медицинский алфавит. 2022; (1): 71–77. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-71-77>

For citation: Abstracts of young scientists presented for the XVIII Interdisciplinary Conference 'Wein Readings' (February 10–12, 2022, Moscow). Medical alphabet. 2022; (1): 71–77. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-1-71-77>





НМО

Практическая конференция

«НОВЫЕ НОРМАТИВНО- ПРАВОВЫЕ АКТЫ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ»

в рамках ППК «Организация
здравоохранения и
общественное здоровье»

**30 МАРТА - 1 АПРЕЛЯ
2022 ГОДА**

г.Казань

+7(999) 804-43-16

Программа разработана организационным комитетом отраслевого журнала «Руководитель» совместно с ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора.

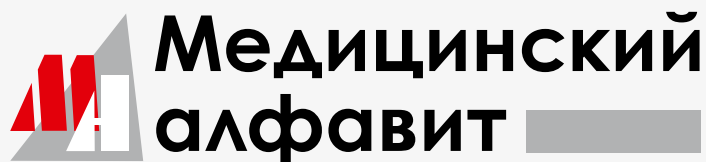


Скачать программу, зарегистрироваться и
получить скидку 5% на участие



@orukovodstve info@orukovodstve.ru

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

Рс № 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,
podpiska.ma@mail.ru
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте
<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

Современная НЕВРОЛОГИЯ

Северная
ЗВЕЗДА 
Нам доверяют!



Диацереин-С3

Противовоспалительное
средство при остеоартрозе

 50 мг №30

Золмитриптан-С3

Противомигренозное
средство

 2,5 мг №10



Габапентин-С3

Противоэпилептическое
средство

 300 мг №50



Декскетопрофен-С3

Обезболивающее,
противовоспалительное
средство

 25 мг №10



Эторикоксиб-С3

Обезболивающее, противовоспалительное средство

 60 мг №14  90 мг №7, 28



Дополнительная информация
по препаратам неврологии

ОТПУСКАЮТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.