

ISSN 2078-5631

Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов

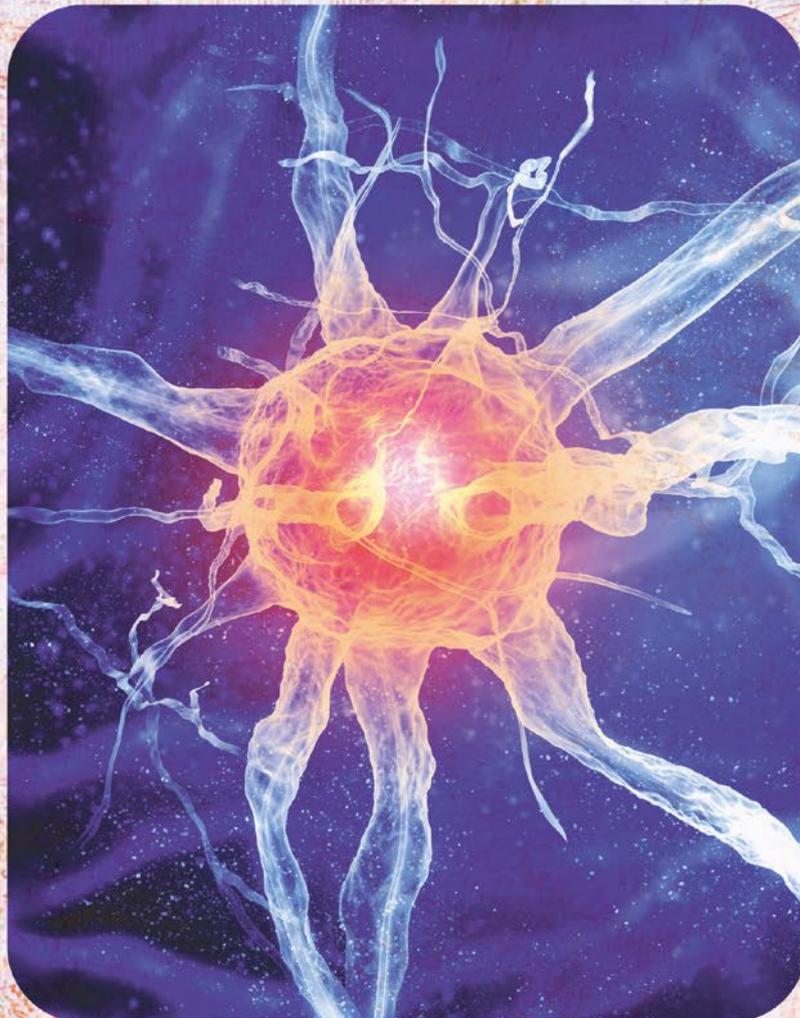


Медицинский АЛФАВИТ

№ 2 / 2023



Неврология и психиатрия (1)



**Neurology
& Psychiatry**

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

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

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00

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

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

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

Главный редактор журнала

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

Руководитель проекта
«Неврология и психиатрия»

Светлана Владиславовна Фомина,
medalfavit@inbox.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

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

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.
ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 35 выпусков в год.

Подписано в печать 07.02.2023.

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

- 7 Головная и лицевая боль в специализированной клинике боли: распространенность и коморбидность**
Е. А. Кислова, Н. В. Латышева, Е. Г. Филатова
- 12 Современные подходы к диагностике и лечению первичной скелетно-мышечной ноцицептивной боли**
А. Н. Баринов, М. С. Леонтьева, Ю. Б. Тельшева, Е. В. Эмих, Е. В. Яковлева, Е. В. Пархоменко, А. А. Халимова
- 19 Локальная стимуляция при дорсопатиях**
Л. Г. Агасаров
- 22 Синдром Гийена–Барре, ассоциированный с SARS-CoV-2 (анализ клинических случаев)**
Л. Т. Ахмеджанова, В. В. Захаров, Е. А. Дроздова, С. А. Джуккаева, А. И. Исайкин, О. Н. Воскресенская, З. В. Сурнина
- 29 Особенности церебрального кровообращения у пациентов с хронической мигренью**
А. С. Лобзина, Е. Г. Ключева, И. В. Чистова, Т. Г. Вставская, Л. М. Мирзаева, А. А. Зуев
- 33 Патогенетические и прогностические аспекты участия интерлейкина-1-альфа в воспалительных реакциях при геморрагическом инсульте**
Т. А. Слюсарь, Г. С. Джулай, О. А. Погорельцева
- 37 Диагностическая значимость количественной оценки разновеликости нижних конечностей (обзор литературы)**
В. А. Фролов, В. И. Нечаев, Е. В. Нечаев, Л. В. Смекалкина
- 44 Монотерапия окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением активного вещества впервые выявленной фокальной эпилепсией у взрослых (открытое сравнительное исследование)**
А. М. Ажигова, П. Н. Власов
- 52 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 (II квартал) по специальностям:

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки),
14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки),
14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки),
3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
3.1.24 Неврология (медицинские науки),
3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),

- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

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

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Батюкина С. В., Эбзеева Е. Ю., 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 OfficeOffice 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: 35 issues per year.

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

Signed for press: 07 February, 2023.

© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Headache diagnoses in patients with orofacial pain at a specialized pain center**
E. A. Kislova, N. V. Latysheva, E. G. Filatova
- 12 **Contemporary approaches to diagnostics and treatment of nociceptive primary musculoskeletal pain**
A. N. Barinov, M. S. Leontieva, Yu. B. Telysheva, E. V. Emikh, E. V. Yakovleva, E. V. Parkhomenko, A. A. Khalimova
- 19 **Local stimulation with Alflutop in dorsopathy**
L. G. Agasarov
- 22 **Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 (analysis of clinical cases)**
L. T. Akhmedzhanova, V. V. Zakharov, E. A. Drozdova, S. A. Dzhukkaeva, A. I. Isaikin, O. N. Voskresenskaya, Z. V. Surnina
- 29 **Features of cerebral circulation in patients with chronic migraine**
A. S. Lobzina, E. G. Klocheva, I. V. Chistova, T. G. Vstavskaya, L. M. Mirzaeva, A. A. Zuev
- 33 **Pathogenetic and prognostic aspects of interleukin-1-alfa involvement in inflammatory reactions in hemorrhagic stroke**
T. A. Slyusar, G. S. Dzhulai, O. A. Pogoreltseva
- 37 **Diagnostic significance of instrumental and manual methods for quantitative assessment of lower limb difference (review of literature)**
V. A. Frolov, V. I. Nechaev, E. V. Nechaev, L. V. Smekalkina
- 44 **Monotherapy with oxcarbazepine and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed adult focal epilepsy (open comparative study)**
A. M. Azhigova, P. N. Vlasov
- 52 **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 (II q) in the following specialties:

14.01.06 Psychiatry (Medical sciences),
14.03.09 Clinical Immunology, Allergology (Medical sciences)
01.14.13 Radiation Diagnostics, Radiation Therapy (Medical sciences),
14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences),
3.1.4 Obstetrics and Gynecology (Medical sciences),
3.1.6 Oncology, Radiation Therapy (Medical sciences),
3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
3.1.9 Surgery (Medical sciences),
3.1.18 Internal Medicine (Medical sciences),
3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
3.1.24 Neurology (Medical sciences),
3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
3.2.1 Hygiene (Medical sciences),

3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
3.3.8 Clinical Laboratory Diagnostics (Medical sciences),
3.1.2 Oral and Maxillofacial Surgery (Medical sciences),
3.1.17 Psychiatry and Narcology (Medical sciences),
3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
3.1.22 Infectious Diseases (Medical sciences),
3.1.25 Radiation Diagnostics (Medical sciences),
3.1.30 Gastroenterology and Dietology (Medical sciences),
3.1.33 Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, Exercise Therapy, Balneology and Physiotherapy (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; (111): 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., acad. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

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

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

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

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

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

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ 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., acad. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

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

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета 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, acad. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щерб 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., зав. кафедрой неврологии и психотерапии Медицинской академии МЕДСИ

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. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Иванов Михаил Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии 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., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии 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 «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Макаров Игорь Владимирович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; 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 «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Скоромец Александр Анисимович (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., acad. 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 НТП 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 academician, 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*), DMSci (habil.), professor,
Central State Medical Academy of the Administrative
Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board of 'Neurology and psychiatry' series

Science Editor

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

Barinov A.N., PhD Med, head of Dept of Neurology and Psychotherapy
of Medical Academy MEDSI, 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., DM Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases
and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky,
Moscow, Russia

Ivanov M.V., DMSci (habil.), prof. of V.M. Bekhterev National Medical
Research Centre for Psychiatry and Neurology, 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 V.M. Bekhterev National Medical
Research Centre for Psychiatry and Neurology, 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 V.M. Bekhterev
National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology,
St. Petersburg, Russia

Makarov I.V., DMSci (habil.), prof. of V.M. Bekhterev National Medical
Research Centre for Psychiatry and Neurology; 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 V.M. Bekhterev
National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, 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

Головная и лицевая боль в специализированной клинике боли: распространенность и коморбидность

Е. А. Кислова¹, Н. В. Латышева^{2,3}, Е. Г. Филатова^{2,3}

¹Поликлиника № 2 сети клиник АО «Семейный доктор», Москва

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

³ООО «Цефалголог» – Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна – клиническая база Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Головная боль (ГБ) и лицевая боль широко распространены в практике специализированных центров боли. Однако надежных данных об их распространенности и коморбидности недостаточно.

Цель исследования. Оценка представленности различных форм ГБ и орофациальной боли, а также их коморбидности.

Методы. Диагноз ГБ и орофациальной боли ставился специалистом по боли на основе осмотра и интервью. Все пациенты заполняли шкалу депрессии Бека (BD I-II) и шкалу Бека для оценки тревоги. Наличие бруксизма оценивалось по самоотчетам пациентов.

Результаты. В исследовании приняли участие 310 пациентов: 177 (57%) пациентов с ГБ, 28 (9%) пациентов с лицевой болью и 105 (34%) пациентов с ГБ в сочетании с лицевой болью. Распространенность лицевой боли у пациентов с ГБ составила 37,2%. Среди форм ГБ превалировала мигрень, среди форм лицевой боли – болевая форма дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС). У пациентов с лицевой болью отмечена высокая распространенность бруксизма сна и бодрствования.

Обсуждение. Мигрень и болевая форма ДВНЧС являются наиболее частыми диагнозами у пациентов с ГБ и орофациальной болью в специализированном центре боли. В качестве препаратов первого выбора для терапии мигрени с коморбидной болевой формой ДВНЧС используются НПВС. Среди современных представителей этой группы можно отметить препараты ОКИ и ОКИ АКТ – это хорошо растворимые формы кетопрофена лизиновой соли, обеспечивающие быстрое действие по сравнению с таблетированными НПВП в сочетании с отличной переносимостью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: головная боль, мигрень, орофациальная боль, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, бруксизм.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Headache diagnoses in patients with orofacial pain at a specialized pain center

E. A. Kislova¹, N. V. Latysheva^{2,3}, E. G. Filatova^{2,3}

¹Family Doctor Clinic

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

³Alexander Vein Headache Clinic

SUMMARY

Background. Headache and orofacial pain (OFP) are widespread at specialized pain centers. However, reliable data on their prevalence and co-occurrence are lacking, and prevalence of OFP in headache patients seems to be underestimated. The aim of this study was to evaluate the types of headache in patients with OFP and types of OFP in patients with headache.

Methods. We enrolled patients presenting with headache and/or OFP. Patients were examined by an experienced headache and pain specialist who questioned the patients about the presence of OFP. Depression was assessed with the Beck Depression Inventory (BDI-II), anxiety – with the Beck Anxiety Inventory (BAI). Bruxism was evaluated based on subject self-report.

Results. We recruited 310 patients: 177 (57%) patients with headache, 28 (9%) patients with OFP and 105 (34%) patients presenting with both types of pain. The prevalence of OFP in headache patients was 37.2%. Migraine was the most prevalent type of headache, while painful temporomandibular disorder (TMD) – the most prevalent form of OFP. Patients with PFP presented with a high prevalence of sleep and awake bruxism.

Conclusion. Migraine and pain-related TMD are the most prevalent diagnoses in a specialized pain center. OKI and OKI ACT are soluble forms of ketoprofen and reach peak concentration in 15 minutes. This enables faster onset of action compared to conventional NSAIDs and better tolerability. OKI and OKI ACT are recommended in the acute treatment of migraine with comorbid painful TMD.

KEYWORDS: headache, migraine, orofacial pain, temporomandibular disorder.

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

Головная боль (ГБ) входит в десятку самых частых причин нетрудоспособности в мире. В исследовании Global Burden of Disease 2016 года головные боли в совокупности были третьими, а мигрень занимает второе место среди всех причин нетрудоспособности [1]. При этом в группе людей младше 50 лет по данному показателю мигрень занимает первое место [2].

Орофациальная боль (ОФБ) хуже диагностируется, и многие пациенты не получают требуемое лечение. При

этом дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) выявляется у 20–30% взрослого населения [3]. Болевая форма ДВНЧС является второй наиболее частой причиной ОФБ после зубной боли. Во много раз реже причиной ОФБ являются невралгии и нейропатии черепных нервов, а также орофациальные формы первичных ГБ.

Проявлениями болевой формы ДВНЧС могут быть ОФБ, звуковые феномены из височно-нижнечелюстного сустава, а также ГБ. Важно отличать головную боль, ассоциирован-

Таблица 1
Формы ГБ в исследованной популяции

n	282		
Мигрень	177 (62,8%)	ГБ на фоне ДВНЧС	18 (6,4%)
• Мигрень без ауры	140 (49,6%)	Другие вторичные ГБ	15 (5,3%)
• Мигрень с аурой	37 (13%)	Сочетанные формы ГБ	
ГБН	42 (14,9%)	Мигрень + ГБ на фоне ДВНЧС	6 (2,2%)
Тригеминальные автономные цефалгии	6 (2,1%)	ГБН + ГБ на фоне ДВНЧС	5 (1,8%)
Другие первичные ГБ	12 (4,2%)	Тригеминальная автономная цефалгия + ГБ на фоне ДВНЧС	1 (0,3%)

ную с ДВНЧС, от головной боли напряжения (ГБН) с дисфункцией перикраниальных мышц в связи со схожестью их проявлений. В отличие от ГБН, ГБ, ассоциированная с ДВНЧС, зависит от движения челюсти, жевания или парафункциональной активности и воспроизводится в провокационных пробах (при пальпации мышц и движении челюсти) [4].

В последние годы появился новый взгляд на бруксизм, и этот феномен стал рассматриваться как широкий спектр активности челюсти и жевательных мышц во время сна и (или) бодрствования [5]. Важно дифференцировать две формы: бруксизм сна, ассоциированный с парафункциональной активностью жевательных мышц во время сна со скрежетанием зубами и (или) сжиманием челюстей, а также бруксизм бодрствования, проявляющийся повторяющимся или длительным контактом, сжатием челюстей и (или) напряжением нижней челюсти. Этиология этих видов бруксизма изучена недостаточно.

Целью настоящей работы стало определение распространенности различных форм ГБ и ОФБ, а также их взаимоотношений у пациентов в специализированном центре боли.

Материалы и методы

Участники были отобраны на приеме невролога-цефалголога с декабря 2021 по октябрь 2022 года. Критериями включения были возраст старше 18 лет, наличие головной и (или) лицевой боли. Все участники исследования заполнили форму информированного согласия.

Диагноз ГБ ставился в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3-го пересмотра [6]. Болевая форма ДВНЧС диагностировалась по международным критериям DC/TMD [4]. Данные критерии диагноза подразделяют болевую форму ДВНЧС на миалгию, миофасциальный болевой синдром, артралгию и ГБ, ассоциированную с ДВНЧС. Осмотр и опрос проводились опытным специалистом по ГБ и ОФБ, при этом исследователь задавал активные вопросы на предмет выявления жалоб на лицевую боль. Уровень депрессии оценивался по шкале Бека (BDI-II), тревоги – по шкале тревоги Бека (BAI).

Наличие бруксизма сна выявлялось по самооценке участников или сообщении партнера о звуках скрежета и (или) скрипа зубами во сне, ощущению боли и (или) напряжения в мышцах лица по утрам после сна, а также по результатам осмотра ротовой полости на предмет гиперкератоза слизистой оболочки щек (*linea alba*), наличия отпечатков зубов на языке, повреждения зубов и реставрации,

а также повышенной стираемости зубных поверхностей. Бруксизм бодрствования оценивался по самоотчетам пациентов о сжатии зубов и напряжении нижней челюсти в дневное время.

Для статистического анализа применялись методы описательной статистики, t-тест Стьюдента и тест хи-квадрат.

Результаты

В исследовании приняли участие 310 пациентов, которые обратились на специализированный прием по головной и лицевой боли с декабря 2021 по октябрь 2022 года. Средний возраст составил $40,6 \pm 13,4$ года, в группу вошли 231 (74,5%) женщина и 79 (25,5%) мужчин. 282 (91%) пациента предъявляли жалобы на ГБ, 133 (43%) – на лицевую боль (табл. 1). На основании самоотчетов бруксизм бодрствования был диагностирован у 127 (41%) пациентов, бруксизм сна – у 69 (22,3%) пациентов.

При детальном клиническом анализе показано, что у 177 (57%) пациентов отмечалась только ГБ, у 28 (9%) пациентов – только лицевая боль, у 105 (34%) пациентов ГБ сочеталась с лицевой болью. Распространенность ОФБ у пациентов с ГБ составила 37,2% (105/282 пациента). Доля хронической боли (ГБ, ОФБ или их сочетания) была сопоставимой среди женщин (57/231; 24,7%) и мужчин (16/79; 20,2%) ($p = 0,500$).

В структуре форм ГБ со значительным отрывом преобладала мигрень (62,8%) (табл. 1). В группе пациентов с ГБ выявлены также ГБН (14,9%) и другие первичные ГБ. Среди вторичных форм ГБ превалировала ГБ на фоне ДВНЧС (10,7%) – отдельно или в сочетании с первичными формами ГБ.

У пациентов, предъявлявших жалобы на лицевую боль, наиболее часто выявлялась болевая форма ДВНЧС (117 пациентов; 88,0%) (табл. 2). У 5 (3,8%) пациентов болевая форма ДВНЧС была коморбидна другим видам лицевой боли. У 108 (81,2%) пациентов лицевая боль носила острый характер, у 25 (18,8%) выявлена хроническая форма ОФБ. У 35 (26,3%) пациентов лицевая боль отмечалась исключительно во время ГБ, у 98 (73,7%) возникала вне зависимости от наличия или отсутствия ГБ.

Среди форм ГБ у пациентов, предъявлявших жалобы на ГБ и лицевую боль, наиболее часто выявлялись мигрень – отдельно или в сочетании с ГБ на фоне ДВНЧС (62,9%) и ГБ на фоне ДВНЧС (28,5%) (табл. 3).

Бруксизм сна и бодрствования значительно чаще выявлялись у пациентов с ОФБ и пациентов с коморбидной ГБ и ОФБ по сравнению с пациентами с ГБ (табл. 4).

У пациентов с ОФБ и ГБ + ОФБ выявлен более высокий уровень тревоги по сравнению с пациентами без лицевой боли ($21,4 \pm 7,5$ против $24,9 \pm 7,0$, $p = 0,020$ и $21,4 \pm 7,5$ против $27,2 \pm 7,6$, $p = 0,001$ соответственно). У пациентов с ОФБ распространенность хронической боли была значительно более высокой по сравнению с пациентами с ГБ (39% против 13%, $p = 0,001$).

Обсуждение

В нашем исследовании на большой выборке пациентов, обратившихся в специализированную клинику боли, выявлена высокая распространенность лицевой боли у пациентов с ГБ: у каждого третьего пациента, обратившегося на прием, ГБ сочеталась с ОФБ. Важно, что многие из данных пациентов предъявляли жалобы исключительно на ГБ, а наличие лицевой боли уточнялось при тщательном расспросе и осмотре. Это может быть связано с вынужденным фокусом на сильной ГБ, так как среди форм ГБ с большим отрывом превалировала мигрень с аурой и без ауры.

При этом у каждого пятого пациента выявлена хроническая форма ГБ или лицевой боли, что указывает на значительную задержку диагноза и лечения у пациентов с ГБ и орофациальной болью. Необходимо еще раз обратить внимание на тщательный сбор анамнеза и осмотр пациентов с ГБ, которые могут не предъявлять жалобы на лицевую боль. Задержка правильной диагностики ГБ и ОФБ приводит к хронификации боли, резистентности к терапии и ненужным страданиям пациентов.

В группе пациентов с ГБ преобладала мигрень. Несмотря на более высокую распространенность ГБН в популяции, на приеме у врача общей практики мигрень встречается в 6 раз чаще [7]. В нашем исследовании в центре боли у пациентов с ГБ распространенность мигрени также в 4 раза превышала частоту ГБН (63 и 15% соответственно). Распространенность вторичных форм ГБ составила 16%, что значительно выше ожидаемых 2–10% [8, 9]. Среди всех вторичных форм ГБ лидировала ГБ на фоне ДВНЧС, ее распространенность составила 10,7%, что значительно превышает таковую в общей популяции. По-видимому, распространенность ГБ на фоне ДВНЧС недооценивается врачами и даже специалистами по ГБ.

У пациентов с лицевой болью наиболее часто диагностировалась болевая форма ДВНЧС (89,5%). Интересно, что распространенность невралгии тройничного

Таблица 2
Формы ОФБ в исследованной популяции

п	133
ДВНЧС, болевая форма	114 (85,7%)
Невралгия тройничного нерва	3 (2,2%)
Посттравматическая и постгерпетическая невропатия тройничного нерва	7 (5,3%)
Орофациальная мигрень	2 (1,5%)
Другие виды лицевой боли	2 (1,5%)
ДВНЧС + другая ОФБ	5 (3,8%)

Таблица 3
Структура диагнозов ГБ у пациентов с ГБ и лицевой болью

п	105
Мигрень	59 (56,2%)
ГБН	6 (5,7%)
Тригеминальная автономная цефалгия	5 (4,8%)
ГБ на фоне ДВНЧС	18 (17%)
Другие вторичные ГБ	5 (4,8%)
Мигрень + ГБ на фоне ДВНЧС	7 (6,7%)
ГБН + ГБ на фоне ДВНЧС	5 (4,8%)

нерва даже в специализированном центре боли не превышала 2,2%. Другие авторы также сообщают о частой постановке диагноза тригеминальной невралгии пациентам с ДВНЧС и ошибочных и потенциально опасных направлениях таких пациентов на микровазкулярную декомпрессию [10].

Среди форм ГБ у пациентов, предъявлявших жалобы на сочетание ГБ и лицевой боли, наиболее часто выявлялась мигрень (62,9%). Второй по распространенности формой ГБ являлась ГБ, ассоциированная с ДВНЧС (28,5%). В этой группе распространенной боли частота встречаемости мигрени превышала частоту ГБН в 6 раз (62,9% против 10,5%), а ГБ на фоне ДВНЧС встречалась в 2,7 раза чаще по сравнению с ГБН. Эти результаты свидетельствуют о том, что ГБ на фоне ДВНЧС во многих случаях диагностируется недостаточно, что приводит к ошибочному лечению вследствие крайне частой гипердиагностики ГБН. Также важно, что в группе пациентов с самыми тяжелыми формами боли (ГБ + ОФБ) число женщин значительно преобладало над количеством мужчин.

Таблица 4
Распространенность депрессии, тревоги, бруксизма сна и бодрствования у пациентов с ГБ и лицевой болью

	Только ГБ	Только лицевая боль	р	ГБ + лицевая боль	р (ГБ vs. коморбидность)	р (ЛБ vs. коморбидность)
п	177	28	–	105	–	–
Возраст	40,4 ± 13,4	42,5 ± 16,5	0,440	40,3 ± 12,9	0,99	0,45
Пол, жен. : муж. (%)	125 : 52 (70,6 : 29,4)	18 : 10 (64,3 : 35,7)	0,630	89 : 16 (84,8 : 15,2)	0,63	0,03
Депрессия	12,4 ± 6,5	14,5 ± 7,0	0,120	16,9 ± 6,8	0,00	0,10
Тревога	21,4 ± 7,5	24,9 ± 7,0	0,020	27,2 ± 7,6	0,00	0,15
Бруксизм бодрствования	14 (7,9%)	21 (75,0%)	0,000	92 (87,7%)	0,00	0,17
Бруксизм сна	11 (6,2%)	13 (46,4%)	0,000	45 (42,8%)	0,00	0,90
Хроническая ГБ или ОФБ	23 (13,0%)	11 (39,0%)	0,001			

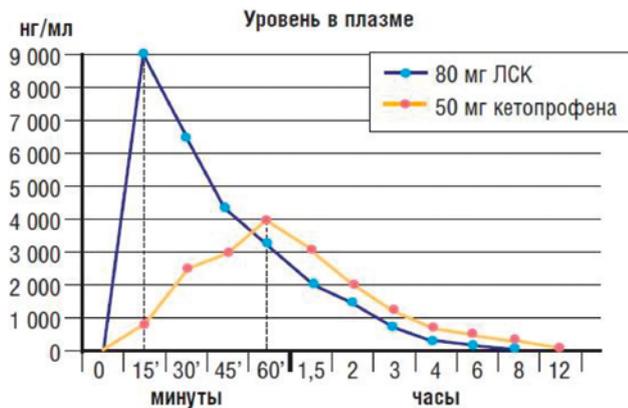


Рисунок. Уровень в плазме после приема капсулы 50 мг кетопрофена и 80 мг лизиновой соли кетопрофена в саше

Обращает на себя внимание также высокая распространенность бруксизма сна и бодрствования в исследуемой группе. К сожалению, в данной работе бруксизм бодрствования оценивался по самоотчетам пациентов, без использования общепринятого для данной задачи приложения Brux app [11]. Это могло привести даже к недооценке реальной более высокой распространенности данной мышечной активности. Интересно, что распространенность бруксизма сна и бруксизма бодрствования была значимо выше у пациентов с лицевой болью по сравнению с пациентами с ГБ и общей популяцией [12]. Другие авторы также продемонстрировали высокую распространенность бруксизма бодрствования у пациентов с болевой формой ДВНЧС [13]. Выраженность тревоги и депрессии также была значимо выше у пациентов с ОФБ и пациентов с ГБ + ОФБ по сравнению с пациентами, которые не страдали лицевой болью. Это может свидетельствовать о важной роли бруксизма и психоэмоциональных расстройств в формировании и последующей хронизации орорациальной боли.

Необходимы дальнейшие исследования распространенности различных форм лицевой боли, особенно ДВНЧС и тригеминальной невралгии, на приеме у врача общей практики и в специализированных центрах боли и ГБ. Также важно помнить о том, что мигрень является наиболее частой формой ГБ, а ДВНЧС лидирует среди причин орорациальной боли на приеме у невролога.

В лечении ГБ и ОФБ, вызванной мигренью и (или) болевой формой ДВНЧС, широко используют НПВС для купирования острой боли [14, 15, 18]. В частности, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, один из распространенных препаратов этой группы кетопрофен используется в качестве препарата первой линии для купирования эпизодов ГБН, приступов мигрени легкой и средней интенсивности [16, 17]. Этот препарат, будучи неспецифическим ингибитором циклооксигеназы, обладает двойным механизмом действия: периферическим за счет блокады цикла арахидоновой кислоты и центральным – уменьшает чувствительность рецепторов головного мозга и блокирует передачу импульсов в спинном мозге [23].

Инновационное соединение хорошо зарекомендовавшего себя кетопрофена с лизином (препарат ОКИ) приводит к улучшению его фармакокинетических свойств: пик концентрации в плазме выше и быстрее достигается

в сравнении со «стандартным» кетопрофеном в виде кислоты (см. рис.) [19, 22]. Это позволяет улучшить и фармакодинамические показатели, в частности, за счет ускоренного всасывания и меньшего времени воздействия на ЖКТ, а также непосредственного защитного влияния лизина, отмечается лучшая переносимость лизиновой соли кетопрофена и меньшая частота осложнений со стороны ЖКТ [19, 20].

Особая форма лизиновой соли кетопрофена – препарат ОКИ АКТ. Инновационная лекарственная форма позволяет использовать препарат, не запивая водой, что сопоставимо с сублингвальным приемом. ОКИ АКТ растворяется в слюне, обладает улучшенной всасываемостью, что обеспечивает быстроту наступления эффекта. Препарат ОКИ АКТ достигает клинически эффективной концентрации в плазме крови уже через 5 минут после приема, а через 15 минут – максимальной концентрации, что обеспечивает более быстрое действие по сравнению с таблетированными НПВП [19]. Лучшая эффективность быстрорастворимых форм НПВП, по сравнению с таблетированными, также отмечена в клинических рекомендациях по лечению мигрени, одобренных Минздравом России [17]. Такой набор качеств позволяет рекомендовать ОКИ АКТ для купирования приступов различных форм ГБ и ОФБ – мигрени и болевой формы ДВНЧС, причем не только в домашних условиях, когда есть возможность развести гранулы в воде или запить таблетку водой, но и на ходу, на рабочем месте, в транспорте и т.д., что очень важно при выборе обезболивающего средства для активного человека.

Список литературы / References

- GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (11): 954–976.
- Steiner T. J., Stovner L. J., Vos T., Jensen R., Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain.* 2018; 19 (1): 17.
- Slade, G.D., Ohrbach, R., Greenspan, J.D., Fillingim, R.B., Bair, E., Sanders, A.E., Dubner, R., Diatchenko, L., Meloto, C.B., Smith, S., Maixner, W. Painful temporomandibular disorder: Decade of discovery from OPPERA studies. *J Dent Res.* 2016; 95 (10): 1084–1092.
- Schiffman E., Ohrbach R., Truelove E., Look J., Anderso, G., Goulet J.P., List T., Svensson P., Gonzalez Y., Lobbezoo F., Michelotti A., Brooks S.L., Ceusters W., Drangsholt M., Ehlh D., Gaul C., Goldberg L.J., Haythornthwaite J.A., Hollender L., Jensen R., John M.T., De Laat A., de Leeuw R., Maixner W., van der Meulen M., Murray G.M., Nixdorf D.R., Palla S., Pettersson A., Pionchon P., Smith B., Visscher C.M., Zakrzewska J., Dworkin S.F.; International RDC/TMD Consortium Network, International association for Dental Research; Orofacial Pain Special Interest Group, International Association for the Study of Pain. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache.* 2014; 28 (1): 6–27.
- Manfredini D., Ahlberg J., Aarab G., Bracci A., Durham J., Ehlh D., Gallo L.M., Koutris M., Wetselaar P., Svensson P., Lobbezoo F. Towards a Standardized Tool for the Assessment of Bruxism (STAB)-overview and general remarks of a multidimensional bruxism evaluation system. *J Oral Rehabil.* 2020; 47 (5): 549–556.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia.* 2018; 38 (3rd edition): 1–211.
- Lipton R.B., Dodick D., Sadovsky R., Kolodner K., Endicott J., Hettiarachchi J., Harrison W.; ID Migraine validation study. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology.* 2003; 61 (3): 375–382.
- Ahmed F. Headache disorders: differentiating and managing the common subtypes. *Br J Pain.* 2012; 6 (3): 124–132.
- Mohamed A.A.B. Characteristics of headache disorders, according to ICHD-III in an outpatient headache clinic in Sohag Governorate, Egypt. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2021; 57: 16.
- Slettebø, H. Is this really trigeminal neuralgia? Diagnostic re-evaluation of patients referred for neurosurgery. *Scand J Pain.* 2021; 21 (4): 788–793.
- Bracci A., Lobbezoo F., Häggman-Henrikson B., Colonna A., Nykänen L., Pollis M., Ahlberg J., Manfredini D., International Network for Orofacial Pain and Related Disorders Methodology InFORM. Current knowledge and future perspectives on awake bruxism assessment: expert consensus recommendations. *J Clin Med.* 2022; 11 (17): 5083.
- Zani A., Lobbezoo F., Bracci A., Djukic G., Guarda-Nardini L., Favero R., Ferrari M., Aarab G., Manfredini D. Smartphone-based evaluation of awake bruxism behaviours in a sample of healthy young adults: findings from two University centres. *J Oral Rehabil.* 2021; 48 (9): 989–995.

13. Silva T.B., Ortiz F.R., Maracci L.M., Silva G.B., Salbego R.S., Liedke G.S., Marquezan M. Association among headache, temporomandibular disorder, and awake bruxism: A cross-sectional study. *Headache*. 2022; 62 (6): 748–754.
14. Е. В. Фомичев, Е. Н. Ярыгина. Диагностика и лечение синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015. № 3 (55). С. 133–135.
E. V. Fomichev, E. N. Yarygin. Diagnosis and treatment of temporomandibular joint pain dysfunction syndrome. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2015. No. 3 (55). Pp. 133–135.
15. Kulkarni S., et al. Evaluating the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drug for relief of pain associated with temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Clin Exp Dent Res*. 2020; 6 (1): 134–146.
16. Marmura M. J., Silberstein S. D., Schwedt T. J. The acute treatment of migraine in adults: the American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55 (1): 3–20.
17. Мигрень. Клинические рекомендации МЗРФ. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2 (Доступ 01/02/23)
Migraine. Clinical recommendations of the MZRF. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/295_2 (Accessed 01/02/23)
18. Филатова Е. Г., Осипова В. В., Табеева Г. Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (4): 4–14.
- Filatova E. G., Osipova V. V., Tabeeva G. R. Diagnosis and treatment of migraine: Recommendations of Russian experts. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2020; 12 (4): 4–14.
19. Panerai A. E., Lanata L., Ferrari M., et al. A new ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules. *Trends Med* 2012; 12 (4): 159–167.
20. Novelli R, Aramini A, Boccella S, Bagnasco M, Cattani F, Ferrari MP, Goisis G, Minnella EM, Allegretti M, Pace V. Ketoprofen lysine salt has a better gastrointestinal and renal tolerability than ketoprofen acid: A comparative tolerability study in the Beagle dog. *Biomed Pharmacother*. 2022 Sep; 153:113336.
21. OKI: Summary of Product Characteristics.
22. Natale F. Studio in soggetti volontari sani della biodisponibilità relativa e della farmacocinetica di ketoprofen dopo somministrazione per via orale sotto forma di sale di lisina in formulazione bustine di granulato (dose singola e ripetuta) e in forma di ketoprofen acido formulato in capsule. *Report Interno Dompè* 1991.
23. Пилипович А. А., Данилов А. Б., Симонов С. Г. Боль в шее: причины и подходы к лечению. *РМЖ*. 2012. С. 18.
Pilipovich A. A., Danilov A. B., Simonov S. G. Neck pain: causes and treatment approaches. *breast cancer*. 2012. P. 18.

Статья поступила / Received 28.01.23

Получена после рецензирования / Revised 31.01.23

Принята к публикации / Accepted 01.02.23

Сведения об авторах

Кислова Елена Александровна, врач-невролог¹

Латышева Нина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИПО^{2,3}. ORCID: 0000-0001-9600-5540

Филатова Елена Глебовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИПО^{2,3}. ORCID: 0000-0001-9978-4180

¹Поликлиника № 2 сети клиник АО «Семейный доктор», Москва

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

³ООО «Щефалоголи» – Клиника головной боли и вегетативных расстройств имени академика Александра Вейна – клиническая база Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Латышева Нина Владимировна E-mail: ninalat@gmail.com

Для цитирования: Кислова Е. А., Латышева Н. В., Филатова Е. Г. Головная и лицевая боль в специализированной клинике боли: распространенность и коморбидность. *Медицинский алфавит*. 2023; (2): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-7-11>

About authors

Kislova Elena A., neurologist¹

Latysheva Nina V., DM Sci (habil.), professor of Dept of Nervous Diseases, Institute for Postgraduate Education^{2,3}. ORCID: 0000-0001-9600-5540

Filatova Elena G., DM Sci (habil.), professor of Dept of Nervous Diseases, Institute for Postgraduate Education^{2,3}. ORCID: 0000-0001-9978-4180

¹Family Doctor Clinic

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

³Alexander Vein Headache Clinic

Corresponding author: Latysheva Nina Vladimirovna E-mail: ninalat@gmail.com

For citation: Kislova E. A., Latysheva N. V., Filatova E. G. Headache diagnoses in patients with orofacial pain at a specialized pain center. *Medical alphabet*. 2023 (2): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-7-11>

Современные подходы к диагностике и лечению первичной скелетно-мышечной ноцицептивной боли

А. Н. Баринов¹, М. С. Леонтьева^{1,2}, Ю. Б. Тельшева¹, Е. В. Эмих¹, Е. В. Яковлева^{2,3},
Е. В. Пархоменко⁴, А. А. Халимова⁵

¹АО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва

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

³ООО «Базон», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

⁵Медицинский центр Prima Medical Group, г. Алматы, Казахстан

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются мультимодальные подходы к ведению первичной скелетно-мышечной боли, включая применение НПВП. Несмотря на достижения науки, население продолжает страдать от скелетно-мышечной боли. Несмотря на существенное увеличение способов лечения и создание патогенетических и персонализированных подходов к лечению боли, в клинической практике по-прежнему наблюдаются затруднения в диагностике и лечении пациентов со скелетно-мышечной болью. Таксономия боли Международной ассоциации по изучению боли (IASP) предполагает, что механизмы развития боли будут учитываться в диагностике и выборе тактики терапии исходя из механизма действия отдельных препаратов и методов лечения. Наш опыт лечения пациентов с первичной скелетно-мышечной болью показывает преимущества комбинированного назначения НПВП (теносикама) местно и ударно-волновой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скелетно-мышечная боль, ноцицептивная боль, ноципластическая боль, mPGES-1, теносикам, ударно-волновая терапия, лечение скелетно-мышечной боли, лечение ноципластической боли, когнитивная реконструкция, персонализированная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Contemporary approaches to diagnostics and treatment of nociceptive primary musculoskeletal pain

A. N. Barinov¹, M. S. Leontieva^{1,2}, Yu. B. Telysheva¹, E. V. Emikh¹, E. V. Yakovleva^{2,4},
E. V. Parkhomenko⁴, A. A. Khalimova⁵

¹Group of companies 'MEDSI', Moscow

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

³Bazon Co., Moscow, Russia

⁴Altai State Medical University, Barnaul, Russia

⁵Prima Medical Group Medical Centre, Almaty, Kazakhstan

SUMMARY

This article discusses contemporary approaches to multimodal, NSAID-sparing management of primary musculoskeletal pain. Despite the scientific advances, musculoskeletal pain remains extremely challenging to manage clinically. While the number of potential treatment targets has grown substantially and a strong case has been made for a mechanism-based and individualized approach to pain therapy, arguably clinicians are not much more advanced now in their capacity to either diagnose or effectively treat patients with musculoskeletal pain. The International Association for the Study of Pain (IASP) pain taxonomy includes pain mechanisms as one of the 3 dimensions that need to be considered when making a diagnostic classification for the concurrent use of separate therapeutic interventions with various mechanisms of action aimed at different pain mechanisms. Combination of shock-wave therapy with topical NSAID tenoxicam is more effective in primary musculoskeletal pain treatment.

KEYWORDS: musculoskeletal pain, nociceptive pain, nociplastic pain, mPGES-1, tenoxicam, shock-wave therapy, musculoskeletal pain treatment, nociplastic pain treatment, cognitive reconstruction, individualized therapy.

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

Введение

На протяжении обозримого прошлого в сложившейся клинической практике сохраняется несистемность методов лечения боли, особенно при выборе НПВП, без учета этиологии, коморбидности и патофизиологии болевого синдрома. Пациенту нередко бессистемно назначаются разнообразные лекарственные средства, немедикаментозные физиотерапевтические и психологические «методы» для устранения эмоционально окрашенного чувства боли,

не уточняя его особенности. Между тем боль является механизмом защиты, необходимым для развития и выживания человека в постоянно изменяющихся условиях внешней среды. Вместе с тем боль снижает качество жизни, социальную и бытовую адаптацию пациентов: именно снижение работоспособности и экономические потери делают проблему хронической боли одной из лидирующих в рейтинге глобального бремени болезней [1].

Патофизиология и проблемы диагностики боли

Определение боли, доработанное Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в 2020 году, звучит как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или потенциальным повреждением тканей, или напоминающее его» [2]. Следуя логике данного определения, ощущение боли может возникать не только при повреждении тканей, но даже при отсутствии какого-либо повреждения. Ранее такую боль относили к психогенной – в случае, когда не удавалось обнаружить повреждение ткани или когда после физиологического восстановления поврежденных тканей боль не купировалась. Проблема определения «психогенной» боли, как диагноза исключения, заключается в недостатке методов объективизации источника боли в арсенале медучреждений практического здравоохранения России и всего мира. Имеющиеся визуализационные (рентгенография, МРТ, УЗИ) и лабораторные (маркеры воспалительных реакций) методы не всегда способны выявить вторичные висцеральные причины боли, неопластические изменения тканей и бактериально-вирусные поражения на ранних этапах, для этого требуются дорогостоящие и малодоступные радиоизотопные (сцинтиграфия, ПЭТ-КТ и т. д.), иммуногистохимические и небезопасные инвазивные методы (биопсия, коронарография). Для уточнения неврогенного (невропатического) характера боли в лучшем случае, помимо электромиографии, могут быть использованы соматосенсорные вызванные потенциалы и УЗИ нервов, а биопсия кожи (с исследованием плотности интраэпидермальных нервных волокон), конфокальная микроскопия роговицы (с исследованием цилиарных волокон), количественное сенсорное тестирование, контактные тепловые или лазерные вызванные потенциалы доступны лишь в единичных медучреждениях и то не в каждой стране. Для выявления наследственно обусловленных болевых синдромов и нервно-мышечных заболеваний (каналопатий, спинально-мышечных атрофий, болезней накопления и т. п.) применяются дорогостоящие батареи генетических тестов и секвенирование генома, доступность которых для рядового пациента была и остается весьма низкой, а процесс ожидания результата может занимать многие месяцы. Стигматизирующее пациентов определение психогенной боли впервые было пересмотрено в 2016 году, когда экспертами Международной ассоциации по изучению боли было предложено определять неуточненные болевые расстройства как «ноципластическая» боль [3] и связывать их с измененной ноцицепцией. С 2018 года международное сообщество перешло на классификацию боли по трем основным типам: ноцицептивная – связанная с реальным повреждением ткани, невропатическая – связанная с повреждением или заболеванием соматосенсорной нервной системы, и ноципластическая – боль как самостоятельное заболевание, возникающая в связи с измененной ноцицепцией [4]. Необходимо отметить, что термин «ноципластическая боль» не в полной мере заменил понятие психогенной боли – мы говорим о ноципластической боли в тех случаях, когда непонятна

ее причина и стандартные методы лечения (например, НПВП при ноцицептивной скелетно-мышечной боли; антиконвульсанты при невропатической; антибиотики или противовирусные препараты при инфекционно-обусловленной и т. п.) в адекватных дозировках оказываются неэффективны. В тех случаях, когда психологические интервенции (когнитивная реконструкция и др.) позволяют вывести в зону осознанности причины боли, изменить дезадаптивные установки, избавить пациента от телесных недугов, все равно остаются телесные механизмы (мышечные спазмы, приводящие к миофасциальным и миокомпрессионным синдромам; изменение секреции эндокринных и экзокринных желез и т. д.), которыми реализовалось это душевное страдание. Установив диагноз «ноципластическая боль», доктор не указывает, что боль связана с расстройством психики. Он больше не ставит пациенту стигматизирующий психиатрический диагноз, игнорируя при этом другие возможные причины и механизмы реализации боли. Диагноз «ноципластическая боль» позволяет как бы взять паузу для установления истинной причины болевого синдрома и продолжать диагностический поиск с привлечением мультидисциплинарной команды терапевтов, неврологов, хирургов, онкологов, медицинских генетиков и врачей других специальностей, а также психологов, которые будут пытаться выяснить причину и механизмы развития болевого синдрома у данного больного. Ноципластическая боль определяется как боль, возникающая в связи с измененной ноцицепцией при отсутствии четких признаков существующего или возможного повреждения ткани, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, а также признаков заболевания или повреждения соматосенсорной нервной системы, способных вызвать невропатическую боль [4]. Под измененной ноцицепцией подразумеваются дезадаптивные пластические процессы в нервной системе (нейропластичность), мышцах (миопластичность), эндокринной и иммунной системах. Вклад каждого из вышеперечисленных компонентов в формирование ноципластической боли варьируется у разных пациентов, что определяет ответ на проводимую терапию.

Первичная скелетно-мышечная боль

При хронической боли в спине, вызванной миофасциальным болевым синдромом (МФБС), в мышцах, вовлеченных в патологический процесс, происходит трансформация мышечных волокон с преобладанием мышечных волокон второго типа. В биоптате мышечной ткани было обнаружено снижение содержания интактного титина и тенденция к повышению уровня продуктов его деградации, а также снижение содержания небулина, что может приводить к нарушению сократительной функции скелетных мышц при МФБС и является наиболее ранним структурным изменением в скелетной мышце [5, 6, 7]. Установленными медицинскими факторами риска хронизации боли являются: интенсивность и длительность боли; количество источников боли и их распространенность; тяжесть структурных повреждений; неоптимальное

лечение; коморбидные заболевания, отягощающие соматический и психологический статусы пациента; история злоупотребления психоактивными веществами; курение, ожирение и нарушения сна. К социодемографическим факторам хронизации относятся низкий уровень доходов и образования, отсутствие или неудовлетворенность работой, низкий уровень социальной поддержки и сниженная физическая активность. Психологическими факторами риска перехода острой боли в хроническую являются: высокие уровни стресса, тревоги и депрессии; неадекватные стратегии преодоления боли и катастрофизация, а также низкая самооценка [8]. Следует подчеркнуть, что при хронической боли в спине указанные миопластические изменения в мышцах носят функциональный, потенциально обратимый характер. Данный факт является предиктором высокого реабилитационного потенциала при сочетании адекватного обезболивания и ранней двигательной активизации (лечебная физкультура, кинезотерапия, эрготерапия) пациентов с неспецифической болью в спине.

В большинстве современных публикаций, а также в результатах наших собственных исследований не отмечается четкой взаимосвязи между наличием рентгенологических или МРТ-признаков дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника и развитием болевого синдрома и функциональных нарушений [6–10]. Это ставит под сомнение целесообразность проведения рентгенографических и МРТ-исследований у пациентов с неспецифической болью в спине при отсутствии у них опасных симптомов («красных флагов»). Нейровизуализация не позволяет дифференцировать причины неспецифической аксиальной боли в спине, поэтому применение рентгенографического обследования и (или) томографии малоинформативно для определения тактики лечения при отсутствии признаков дискордикулярного конфликта. Тем не менее большинство пациентов с хронической болью в спине тем или иным способом добиваются проведения нейровизуализации позвоночника, и результаты описания вышеуказанных исследований в виде банальных дегенеративно-дистрофических изменений (таких как протрузии, унковертебральный артроз, склероз замыкательных пластин тел позвонков и других признаков так называемого остеохондроза), соответствующих возрастной норме, могут являться источником дополнительной психологической травмы для пациента.

Таким образом, заключения рентгенографического и томографического обследований нередко усиливают катастрофизацию и кинезиофобию у пациентов с исходно высоким уровнем тревожности и являются ятрогенной причиной ухудшения симптоматики, требующей психологической и образовательной коррекции. Эти ятрогенные триггеры активируют дезадаптивные убеждения (выученную беспомощность, безнадежность и т.п.) и стратегии преодоления боли, вызывают усиление боли, активируя нейропластические и миопластические процессы, ведущие к формированию хронических болевых синдромов, аддикций и тревожно-депрессивных расстройств.

Лечение первичной скелетно-мышечной боли

Скелетная мышца, как один из источников ноцицептивной импульсации при первичной скелетно-мышечной боли, активно изучается на протяжении длительного времени, но сведения о частоте поражения скелетных мышц при неспецифической (скелетно-мышечной) боли весьма противоречивы [9, 10]. Источником периферической ноцицептивной импульсации при скелетно-мышечной боли может быть любая структура опорно-двигательного аппарата, содержащая ноцицепторы: мышцы, связки, надкостница, капсулы дугоотростчатых (фасеточных) суставов, крестцово-подвздошное сочленение, наружная треть фиброзного кольца межпозвонкового диска и др. Основным средством купирования ноцицептивной скелетно-мышечной боли являются НПВП, их действие связано с подавлением локального воспаления, снижением периферической и центральной сенситизации болевых рецепторов, а также замедлением развития дегенеративных процессов (таких как неоангиогенез, гетеротопическая оссификация и рост остеофитов). Применение НПВП включено в национальные (в том числе российские) и международные рекомендации по лечению скелетно-мышечной боли [11, 12, 13]. Простагландины повышают (сенситизируют) чувствительность к боли первичных афферентных нейронов. При этом имеются как прямые, так и непрямые механизмы гипералгезического действия простагландинов. Прямые эффекты связаны с влиянием простагландинов на рецепторы EP/IP, при этом снижается порог активации отдельного подкласса потенциалзависимых натриевых каналов, ТТХ-R Na⁺ (тетродотоксинрезистентных натриевых каналов), которые экспрессируются в болевых рецепторах и принимают участие в проведении ноцицептивной информации. Считается, что эти каналы способствуют повышению частоты импульсации и продолжительности потенциала действия в сенсорных нейронах небольшого диаметра. Известно, что простагландины E₂ и I₂ могут повысить чувствительность первичных афферентных нейронов путем подавления потенциалзависимого потока калия, и этот механизм также может способствовать сенситизации нейронов – происходит высвобождение простагландина E₂ в спинном мозге (специфические сайты связывания PGE₂, так же, как и белки, и мРНК всех четырех подтипов PGE₂-рецепторов EP₁ – EP₄, были обнаружены в задних рогах), вызывая центральную сенситизацию. Предполагается, что эффект простагландинов обусловлен их действием как на пресинаптические, так и постсинаптические мембраны первичного афферентного синапса желатинозной субстанции спинного мозга. В пресинаптической мембране вероятно усиление болевого восприятия путем стимуляции высвобождения в спинном мозге возбуждающего нейромедиатора глутамата и нейропептидов (субстанции P или кальцитонин-ген-связанного пептида) из первичных афферентных терминалей. Эти эффекты опосредуются за счет усиления входящего потока кальция. На постсинаптическом уровне простагландин E₂ может непосредственно активировать глубокие нейроны в задних рогах через

EP₂-подобные рецепторы, усиливая таким образом трансмиссию болевого ответа. Помимо этого, она усиливается путем блокирования ингибиторной глицинергической нейротрансмиссии в нейронах задних рогов, которое осуществляется за счет активации EP₂-подобных рецепторов, G-протеинов и цАМФ-зависимой протеинкиназы в ингибиторных нейронах. Простагландины синтезируются с помощью трех различных ферментов – микросомальной синтетазы 1 ППГЕ₂ (мППГЕС-1), цитозольной синтетазы ППГЕ₂ (цППГЕС) и микросомальной синтетазы 2 ППГЕ₂ (мППГЕС-2). Микросомальная ППГЕС-1 является основным ферментом, ответственным за биосинтез ППГЕ₂ во время воспалительной реакции. В течение воспаления ЦОГ-2 и мППГЕС-1 индуцируются с помощью провоспалительного цитокиназа в макрофагах и фибробластах. Для снижения выработки ППГЕ₂ большое значение имеет микросомальная ППГЕ₂-синтаза 1, блокирование которой может иметь не меньшее значение, чем ЦОГ, так как это усиливает противовоспалительное действие молекулы НПВП, не повышая при этом ее гастро- и кардиотоксичность. В этой связи особый интерес представляют НПВП оксикамового ряда, обладающие дополнительным противовоспалительным действием через мППГЕС-1 [14]. Теносикам отличается от других НПВП ингибированием мППГЕС-1. Это обстоятельство может объяснить наличие дополнительных ЦОГ-независимых механизмов действия и обеспечивает наилучший профиль эффективности среди НПВП. Кроме того, теносикам препятствует агрегации тромбоцитов, подавляет некоторые функции лейкоцитов: сдерживает фагоцитоз и высвобождение гистамина, что, в свою очередь, снижает отечность тканей как ведущий симптом локального воспаления. Также необходимо помнить о биохимии воспаления, что любой воспалительный процесс запускает окислительно-восстановительные процессы, связанные с выбросом большого количества токсичных метаболитов, известных как свободные радикалы кислорода. Высокие концентрации и длительное накопление этих метаболитов повышают риск повреждения тканей, приводят к нарушению их целостности и структуры и формированию необратимых процессов дегенерации [15–19]. Теносикам обладает свойствами антиоксиданта, подавляя образование реактивных форм кислорода, супероксид-анион-радикалов, снижает образование окиси азота [20], уменьшает поствоспалительное склерозирование тканей, подавляет свободный гистамин, уменьшает активность коллагеназы и протеогликаназы [21–23].

Теносикам за счет низкой липофильности и высокой ионизации хорошо проникает через все гистогематические барьеры организма. Так, проникая через гематоэнцефалический барьер, теносикам проявляет выраженный центральный механизм обезболивания, приводя к уменьшению ноцицептивных импульсов на уровне спинного мозга и центральных структур за счет угнетения нейромедиаторов типа глутамата, G-белков, полиаминов [24]. А хорошее проникновение через синовиальный барьер дает проявиться не только выраженному периферическому механизму обезболивания, но и хондро-

протективным свойствам теносикама – подавление активности ферментов, разрушающих хрящ, при ОА у теносикама более значимое, чем у других НПВС. Так, ацетаминофен и кетопрофен не оказывали никакого действия; салицилат натрия, индометацин и диклофенак незначительно снижали активность протеогликаназы. Пироксикам и теносикам подавляли активность протеогликаназы на 48,2 и 68,3 % соответственно, а активность коллагеназы – на 19,1 и 36,8 % соответственно [25]. Хотя теносикам относится к «традиционным» НПВП, то есть неселективным ЦОГ-2 – ингибиторам, и на фоне его приема могут отмечаться нежелательные реакции, свойственные всем представителям этой лекарственной группы, прежде всего со стороны ЖКТ, но согласно данным многочисленных РКИ и наблюдательных исследований, суммарный профиль переносимости теносикама лучше, чем у многих других популярных НПВП [26]. По результатам одного из последних крупнейших исследований, посвященного анализу частоты нежелательных реакций при использовании НПВП (13 молекул) за 14 лет (с 2003-го по II квартал 2017 года), теносикам по количеству случаев возникновения гастротоксичности находится на уровне селективных НПВП (целекоксиба и эторикоксиба), что превышает уровень безопасности не только всех неселективных НПВП, участвовавших в исследовании, но и условно селективных (мелоксикам) [27]. Профиль безопасности препарата тесно связан с разрешенной длительностью применения лекарственного средства. При сравнении различных НПВП следует выделить теносикам, так как рекомендуемая длительность его применения составляет от 7 до 14 дней для таблетированной формы и до 21 дня – топической формы, что указано в ИМП препарата Артоксан [16–18].

Новые возможности терапии скелетно-мышечной боли

На ранних этапах заболевания (острой и подострой боли) важно воздействовать на выработку периферических медиаторов воспаления, в том числе с помощью топических форм НПВП, и контролировать скелетно-мышечную боль для предотвращения снижения эффективности монотерапии НПВП в дальнейшем, когда включаются центральные патофизиологические механизмы боли. Это необходимо ввиду способности болевых синдромов к трансформации: с течением времени они могут принимать генерализованный характер, что отражает пластичность ноцицептивной системы. В связи с этим важно как можно раньше купировать острую боль и активировать больного, возвращая его к повседневной активности. Поэтому современный подход к лечению болевых синдромов подразумевает максимально раннее назначение препаратов, воздействующих на патофизиологические механизмы боли независимо от этиологической природы их развития: при невропатической боли – каналомодуляторов (блокаторов натриевых и [или] кальциевых каналов, а также агонистов хлорных каналов нейронов), а при ноцицептивной –

НПВП, блокирующих выработку медиаторов воспаления. Раннее применение анальгетиков не только уменьшает выраженность боли, но и предотвращает переход ее в хроническую форму. Учитывая, что максимальная суточная дозировка применения теноксикама составляет 40 мг [28], а также низкий уровень резорбции активного вещества из топической формы НПВП в системный кровоток [29], возможно рассматривать сочетание парентерального или энтерального введения препарата совместно с локальной формой того же НПВП (геля для наружного применения), что может повысить эффективность терапии, оставаясь при этом в терапевтическом диапазоне совокупной концентрации препарата, поступающего в организм в разных лекарственных формах. До июня 2022 года в нашей стране не было топической формы теноксикама для одновременной терапии в очаге воспаления в дополнение к системному воздействию при пероральном или парентеральном введении. Наличие геля Артоксан позволило усовершенствовать алгоритм выбора НПВП [30]. Комбинацию форм линейки Артоксан можно рассматривать как дополнительную возможность безопасного подхода при лечении коморбидного пациента, например с остеоартритом, за счет того, что на данный момент Артоксан – единственный лекарственный препарат, содержащий теноксикам в форме 1 %-ного геля для местного применения [15]. Его применение становится практическим выходом при наличии противопоказаний для системного перорального или парентерального приема НПВП у коморбидных больных. Артоксан-гель хорошо зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство купирования поверхностных скелетно-мышечных воспалительных процессов. Для повышения биодоступности с созданием внутрикожного и подкожного депо теноксикама в очаге воспаления применимы физиотерапевтические методы с гелем Артоксан – электрофорез и ударно-волновая терапия (УВТ). В методике УВТ для оптимизации проникновения акустических волн в тело и создания эффекта кавитации традиционно применяются нейтральные гели без противовоспалительного эффекта, но сфокусированное интенсивное воздействие при УВТ нередко может вызвать обострение болевого синдрома и воспалительного процесса. Во избежание вышеуказанного нежелательного явления целесообразно проведение процедуры УВТ с использованием противовоспалительных свойств геля Артоксан, который густо наносится на кожу пациента непосредственно перед и во время процедуры УВТ в зоне воздействия. Предварительные результаты наших собственных наблюдений демонстрируют значимое потенцирование обезболивающего действия УВТ гелем Артоксан, который практически полностью впитывается в кожу во время процедуры (2000 импульсов частотой от 5 до 12 Гц), а также отсутствие обострения болевого синдрома в зоне воздействия УВТ при ноцицептивной скелетно-мышечной боли по сравнению с применением обычного нейтрального геля (вызывающего усиление локальной боли и статической гипералгезии в 2/3 случаев начала терапии).

Заключение

Многообразие лекарственных и нелекарственных методов лечения и широкий выбор фармацевтических способов купирования боли в ряде случаев не обеспечивают полноценного и долговременного обезболивающего эффекта. В случае недостаточной эффективности лечения ноцицептивной боли при сочетании НПВП с миорелаксантами и нелекарственными методами лечения требуется переосмысление диагностической концепции в сторону поиска «красных флажков» и невропатического болевого синдрома, а при исключении вышеуказанных факторов – коррекция психологических причин хронизации боли (когнитивная реконструкция). Дифференцированный подход в определении источника болевой импульсации помогает уменьшить интенсивность болевого синдрома, повысить приверженность пациента рекомендациям врача по расширению двигательного режима и изменению образа жизни, значительно увеличить физическую активность пациентов. Основой успешной персонализированной терапии болевых синдромов является адекватная диагностика с выявлением преобладающих у больного механизмов развития боли, а также источников болевой импульсации (триггеров), в том числе с использованием малоинвазивных методов диагностики – локального введения раствора местного анестетика в предполагаемый триггер боли. Понимание типа болевого синдрома и ведущих механизмов развития боли у конкретного пациента позволяет рекомендовать персонализированную терапию, направленную на устранение не только симптомов, но и первопричины заболевания, а также когнитивную реконструкцию для коррекции психологических последствий безуспешного лечения – выученной беспомощности, безнадежности и других когнитивных искажений.

Клинические наблюдения проводились с использованием аппаратуры для ударно-волновой терапии Longest и препаратов компании World Medicine.

Список литературы / References

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386 (9995): 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 10: 1097. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939 (online ahead of print).
3. Cohen K.M., Baron R. et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016; 157: 1382–1386.
4. Treede R.D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*. 2018; 3(2): e643. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000643.
5. Рожков Д. О., Баринов А. Н. Диагностика и лечение ноципластической скелетно-мышечной боли. *Медицинский алфавит*. 2018; 27 (3): 33–40. Barinov A. N., Rozhkov D. O. Diagnostics and treatment of nociplastic musculoskeletal pain. *Medical Alphabet*. 2018; 27 (3): 33–40.
6. Рожков Д. О., Зиновьева О. Е., Вихлянцев И. М. и др. Вопросы оптимизации ведения пациента с болью в спине. *Медицинский совет*. 2019; (18): 43–50. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-18-43-50. Rozhkov D. O., Zinov'yeva O. E., Vikhlyantsev I. M. et al. Optimization of the management of a patient with a backache. *Medical Advice*. 2019; (18): 43–50. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-18-43-50.
7. Рожков Д. О., Зиновьева О. Е., Баринов А. Н. и др. Миофасциальный болевой синдром у пациенток с хронической неспецифической болью в спине: вопросы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (2): 57–63.

- Rozhkov D. O., Zinov'yeva O. E., Barinov A. N. et al. Myofascial pain syndrome in female patients with chronic nonspecific back pain: diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (2): 57–63.
8. Pergolizzi J., Ahlbeck K., Aldington D. et al. The chronic pain conundrum: should we CHANGE from relying on past history to assessing prognostic factors? *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28(2): 249–256. DOI: 10.1185/03007995.2011.651525.
 9. Shah JP, Thaker N, Heimur J. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PM R*. 2015 Jul; 7(7): 746–61. DOI: 10.1016/j.pmrj.2015.01.024. Epub 2015 Feb 24.
 10. Chiarotto A, Clijse R, Fernandez-de-las-Penas C & Barbero M (2016). Prevalence of Myofascial Trigger Points in Spinal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97 (2), 316–337. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.09.021.
 11. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017, 4; 166 (7): 480–492.
 12. Qaseem A, Will TJ, McLean RL, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166 (7): 514–530.
 13. Насонов Е.А., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (3): 247–65.
Nasonov E. L., Yakho N. N., Karateev A. E. et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2016; 54 (3): 247–65.
 14. Xu S, Rouzer CA, Marneff LJ. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IJBM Life*. 2014; 66 (12): 803–811. DOI: 10.1002/ijub.1334.
 15. Кукес И. В., Лунегов Т. Д. Клиническое значение ряда фармакодинамических и фармакокинетических параметров некоторых НПВП. Используем ли мы их при планировании фармакотерапии? Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. 2022; 2 (3): 24–33. DOI: 10.56356/23070749_2022_03_24.
Kukes I. V., Lunegov T. D. Clinical significance of pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of a number of NSAIDs. Do we use them when planning pharmacotherapy? *Drugs and rational pharmacotherapy*. 2022; 2 (3): 24–33. DOI: 10.56356/23070749_2022_03_24.
 16. Теноксикам [интернет]. PAC®. 2022. Доступ по ссылке: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/tenoksikam-981>
Tenoxicam [Internet]. RLS®. 2020. <https://www.rlsnet.ru/active-substance/tenoksikam-981>.
 17. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата теноксикам (артоксан) 20 мг, в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, РУ № 125049. Доступ по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e404a33a-268c-406b-b75c-dccdef8a7c92_16.07.2022
Instructions for use of the drug tenoxicam (artoxan) 20 mg, in the form of film-coated tablets, RU № 125049. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e404a33a-268c-406b-b75c-dccdef8a7c92_16.07.2022.
 18. Tenoxicam [интернет]. Go.drugbank.com. 2022. Доступ по ссылке: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00469>
Tenoxicam [Internet]. go.drugbank.com. 2022. Access via the link: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00469>
 19. Государственный реестр лекарственных средств [интернет]. Grls.rosminzdrav.ru. 2022. Доступ по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7abbbb4c-dede-4f9e-a2b1-bad050cf55b5
State Register of Medicines [Internet]. Grls.rosminzdrav.ru. 2022. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7abbbb4c-dede-4f9e-a2b1-bad050cf55b5.
 20. Ших Е. В., Сереброва С. Ю., и др. Клиническая фармакология препарата Артоксан. Издательство АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», 2019.
Shih E. V., Serebrova S. Y. et al. Clinical pharmacology of the drug Artoxon. Publishing house ANO 'International association of clinical pharmacologists and pharmacists', 2019.
 21. van Antwerpen P, Nève J. In vitro comparative assessment of the scavenging activity against three reactive oxygen species of non-steroidal anti-inflammatory drugs from the oxicam and sulfoanilide families. *Eur J Pharmacol* 2004; 496 (13): 55–61.
 22. Ferrari GV, Natera J, Paulina Monta ña M Scavenging of photogenerated ROS by Oxicams. Possible biological and environmental implications. *J Photochem Photobiol B* 2015; 153: 233–9.
 23. Ozgocmen S., Ardicoglu O., Erdogan H., Fadilloglu E., Gudul H. In vivo effect of celecoxib and tenoxicam on oxidant/anti-oxidant status of patients with knee osteoarthritis. *Ann Clin Lab Sci*. 2005 Spring;35(2):137–43. PMID: 15943176.
 24. Воробьева О. В. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевых синдромов в практике врача-невролога РМЖ. № 25 от 16.12.2003, стр. 1410.
Vorob'eva O. V. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain syndromes in the practice of a neurologist. *RMJ*. 2003; 25: 1410.
 25. E. Vignon, P. Mathieu, P. Louisot, M. Richard In vitro effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proteoglycanase and collagenase activity in human osteoarthritic cartilage *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 34, No. 10 (October 1991)
 26. Страхов М. А. Сочетанная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и медленно действующими хондропротекторами в практике травматолога-ортопеда. *Opinion Lider № 8. Травматология и ортопедия*. 2018.
Strahov M. A. Combined therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs and slow-acting chondroprotectors in the practice of an orthopedic traumatologist. *Opinion Lider No. 8. Traumatology and Orthopedics*. 2018.
 27. Florent Richey NSAIDs, malignancies and GI adverse events: A FAERS analysis. *January 2018*. DOI: 10.15761/GMO.1000137.
 28. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
Russian clinical recommendations. *Rheumatology*. Ed. by E. L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017.
 29. Каратеев А. Е., Лиля А. М. Локальные формы НПВП: современный взгляд на эффективность и безопасность. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 11 (III).
Karateev A. E., Lila A. M. Local forms of NSAIDs: A modern view on efficacy and safety. *RMZh. Medical Review*. 2019; 11 (III): 75–80.
 30. Страхов М. А., Марекулов К. К., Особенности мультимодального подхода в терапии болевых синдромов опорно-двигательного аппарата. *Opinion Leader 2022 (57): 52–56*.
Strahov M. A., Marekulov K. K. Features of a multimodal approach in the treatment of pain syndromes of the musculoskeletal system. *Opinion Leader 2022 (57): 52–56*.

Статья поступила / Received 12.01.23

Получена после рецензирования / Revised 17.01.23

Принята к публикации / Accepted 20.01.23

Сведения об авторах

Баринов Алексей Николаевич, к.м.н., зав. кафедрой неврологии и психотерапии Медицинской академии МЭДСИ¹. ORCID: 0000-0001-7146-2024
Леонтьева Марина Сергеевна, врач-невролог¹, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии². ORCID: 0000-0001-5275-3571
Тельшева Юлия Борисовна, к.м.н., врач-невролог¹. ORCID: 0000-0003-1562-365X
Эмих Елена Владимировна, врач-невролог, врач УЗИ-диагностики, рук. Центра хронической боли ММЦ Мичуринский¹. ORCID: 0000-0003-1914-7566
Яковлева Евгения Вячеславовна, врач-невролог, аспирант², физиотерапевт клиники доктора Шишонина³. ORCID: 0000-0002-5043-1517
Пархоменко Екатерина Васильевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО⁴. ORCID: 0000-0003-0489-9845
Халимова Асия Алимхановна, невролог⁵. ORCID: 0000-0003-4211-8448

¹АО «Группа компаний «МЭДСИ», Москва

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

³ООО «Базон», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Россия

⁵Медицинский центр Prima Medical Group, г. Алматы, Казахстан

Автор для переписки: Баринов Алексей Николаевич. E-mail: mmom-mc@mail.ru

Для цитирования: Баринов А. Н., Леонтьева М. С., Тельшева Ю. Б., Эмих Е. В., Яковлева Е. В., Пархоменко Е. В., Халимова А. А. Современные подходы к диагностике и лечению первичной скелетно-мышечной ноцицептивной боли. *Медицинский алфавит*. 2023; (2): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-12-18>

About authors

Barinov Aleksey N., PhD Med, head of Dept of Neurology and Psychotherapy of Medical Academy MEDSI¹. ORCID: 0000-0001-7146-2024
Leontyeva Marina S., neurologist¹, post-graduate student of Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery². ORCID: 0000-0001-5275-3571
Telysheva Yulia B., PhD Med, neurologist¹. ORCID: 0000-0003-1562-365X
Emikh Elena V., neurologist, doctor of ultrasound diagnostics, head of Centre for Chronic Pain MMC Michurinsky¹. ORCID: 0000-0003-1914-7566
Yakovleva Evgeniya V., neurologist, post-graduate student², physiotherapist of Clinic of Dr. Shishonin³. ORCID: 0000-0002-5043-1517
Parkhomenko Ekaterina V., PhD Med, associate professor at Dept of Neurology and Neurosurgery⁴. ORCID: 0000-0003-0489-9845
Khalimova Asiya A., neurologist⁵. ORCID: 0000-0003-4211-8448

¹Group of companies 'MEDSI', Moscow

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

³Bazon Co., Moscow, Russia

⁴Altai State Medical University, Barnaul, Russia

⁵Prima Medical Group Medical Centre, Almaty, Kazakhstan

Corresponding author: Barinov Aleksey N. E-mail: mmom-mc@mail.ru

For citation: Barinov A. N., Leontyeva M. S., Telysheva Yu. B., Emikh E. V., Yakovleva E. V., Parkhomenko E. V., Khalimova A. A. Contemporary approaches to diagnostics and treatment of nociceptive primary musculoskeletal pain. *Medical alphabet*. 2023 (2): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-12-18>



Локальная стимуляция при дорсопатиях

Л. Г. Агасаров

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

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

РЕЗЮМЕ

Статья обобщает результаты собственных исследований в области одного из оригинальных направлений рефлексотерапии – фармакопунктуры, или, иначе, локальной стимуляции. Под этим термином в нашем случае подразумевается способ раздражения точек рефлексотерапии малыми дозами лекарственных средств, рассматриваемых в качестве факторов низкоэнергетического воздействия. Синонимами метода, отражающими малозначительные различия, являются аквапунктура, биопунктура, мезотерапия и некоторые другие. В механизмах метода выделяют значимость пролонгации рефлекторного ответа вследствие изменения объема тканей в области точек и формирования множественных депо используемого препарата. Однако вопросы более тонких звеньев остаются до конца не ясными, что и определило цель исследования – выявление как такового целенаправленного действия медикаментов, используемых путем локальной стимуляции. В качестве исследовательской модели были выбраны дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне, что до известной степени связано со становлением рефлексотерапии в стране, способы которой во многом оттачивались на модели неврологических болевых синдромов. Естественно, учитывали медико-социальную и экономическую значимость проблемы. В серии выполненных диссертационных исследований наших сотрудников проанализированы терапевтические возможности локального применения препарата Алфлутоп, показанного при изучаемой патологии. Оценка эффективности данного подхода базировалась на учете динамики клинических и дополнительных характеристик и, в частности, результатах психологического и электрофизиологического обследования, включая зональную термографию, сосудистые пробы и др. При этом отмечено сложение и даже потенцирование рефлекторного и медикаментозного звеньев, определяющее достоверное превосходство над стандартным лечебным воздействием или плацебо-контролем. Принципиально значимым в этом плане явился положительный структурно-модифицирующий эффект применительно к состоянию межпозвонковых дисков, подтвержденный данными ультразвуковой видеоденситометрии этих структур. Внимания заслуживает и факт усиления результативности фармакопунктуры за счет параллельного использования современной аппаратной техники – низкочастотной электромагнитной стимуляции. Представленные материалы также отражены в монографиях, ряде методических пособий и защищенных патентах на изобретение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пояснично-крестцовые дорсопатии, рефлексотерапия, точки рефлексотерапии, фармакопунктура, локальная стимуляция, препарат Алфлутоп.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Local stimulation with Alflutop in dorsopathy

L. G. Agasarov

¹National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

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

SUMMARY

The article summarizes the results of their own research in the field of one of the original areas of reflexology – pharmacopuncture or, in other words, local stimulation. This term in our case refers to a method of irritating reflexology points with small doses of drugs considered as low-energy factors. Synonyms of the method, reflecting little significant differences, are aquapuncture, biopuncture, mesotherapy and some others. In the mechanisms of method, the significance of the prolongation of the reflex response due to changes in the volume of tissues in the region of points and the formation of multiple depots of the drug used are highlighted. However, the issues of more subtle links remain unclear, which determined the purpose of the study – to identify as such the targeted effect of drugs used through local stimulation. Dorsopathy at the lumbosacral level was chosen as a research model, which is to a certain extent associated with the formation of reflexology in the country, the methods of which were largely developed and refined using the model of neurological pain syndromes. Naturally, we took into account the medical, social and economic significance of the problem. In a series of completed dissertation studies of our employees, the therapeutic possibilities of local use of the drug Alflutop, indicated for the studied pathology, were analyzed. Evaluation of the effectiveness of this approach was based on taking into account the dynamics of clinical and additional characteristics and, in particular, the results of psychological and electrophysiological examination, including zonal thermography, vascular tests, etc. At the same time, the addition and even potentiation of the reflex and drug links of the method was noted, which determines a reliable superiority over the standard therapeutic effect or placebo control. Fundamentally significant in this regard was the positive structural and modifying effect in relation to the state of the intervertebral discs, confirmed by the data of ultrasonic video densitometry of these structures. Attention should also be paid to the fact of strengthening the effectiveness of pharmacopuncture through the parallel use of modern hardware technology – low-frequency electromagnetic stimulation. The presented materials are also reflected in monographs, a number of methodological manuals and protected patents for the invention.

KEYWORDS: lumbosacral dorsopathy, reflexotherapy, reflexology points, pharmacopuncture, local stimulation, Alflutop.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Статья посвящена обобщению результатов собственных исследований в области фармакопунктуры – оригинального способа локальной стимуляции точек рефлексотерапии малыми дозами лекарственных средств [1, 3, 9]. Синонимами метода, отражающими малозначительные, преимущественно внешние различия, являются аквапункту-

ра, биопунктура, мезотерапия и некоторые другие. В России метод, официально включенный в арсенал врача рефлексотерапевта, последовательно прописан в ряде документов, отражающих этапы становления дисциплины: Унифицированной учебной программе (1999), Государственном образовательном стандарте (2000) и, соответственно, Перечне

знаний и умений специалиста. В последующие десятилетия особых дополнений к этим документам не было, за исключением приказа Минздравсоцразвития № 266 от 13.04.07 «Об утверждении рекомендуемых перечней медицинских показаний и противопоказаний к применению рефлексотерапии в клинической практике» и нескольких более поздних подзаконных писем, подтвердивших существующие реалии.

С целью констатации приоритета в обсуждаемом вопросе в 2002 году нами впервые в стране представлено учебное пособие для системы высшего и дополнительного медицинского образования «Фармакопунктура» (неоднократно переизданное) с грифом УМО вузов России [1], а также разработана и внедрена одноименная программа послевузовской подготовки специалистов продолжительностью 144 часа.

Данной тематике посвящена серия собственных научно-практических исследований, раскрывающих механизмы и результативность точечной стимуляции. Моделью проводимых работ послужили нейровертброгенные процессы – дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне. Выбор этой патологии до известной степени связан со становлением рефлексотерапии в стране, способы которой во многом развивались и совершенствовались на модели неврологических болевых синдромов. Естественно, учитывали медико-социальную и экономическую значимость проблемы: широчайший охват работоспособного населения, практически на уровне пандемии, затяжное течение процесса и тяжесть последствий дорсопатий, включая частоту инвалидизации пациентов [2, 8]. Приведенные характеристики определяют поиск и внедрение результативных лечебных комплексов, частью которых может быть и такой способ рефлексотерапии, как локальная стимуляция.

При этом технически придерживаются единообразия в подборе точек. Так, в интересующем нас случае пояснично-крестцовых дорсопатий выбирают две-три сегментарные точки по срединной и боковым линиям спины и пять-шесть отдаленных пунктов в области нижних конечностей, расположенных преимущественно в проекции боли. Сами манипуляции заключаются в подкожном и (или) внутрикожном введении лекарственного вещества в объеме 0,2–0,3 мл на локус.

Что касается механизмов действия, то здесь выделяют несколько ключевых звеньев. Во-первых, учитывают пролонгацию рефлекторного ответа вследствие изменения объемных характеристик тканей в области стимулируемых точек. Во-вторых, формирование множественных депо препаратов способствует усилению их влияния. Однако вопросы более тонких механизмов, включая как такую специфичность действия медикаментов, остаются до конца не ясными, придавая самой проблеме характер черного ящика. К примеру, сопоставимость лечебных результатов в ответ на введение в акупунктурные точки антиоксиданта Актовегин или изотонического раствора хлористого натрия при туннельных нейропатиях рук указывает, по сути, на превалирование рефлекторного влияния над медикаментозным. Согласно же другим сведениям, применение фармакопунктуры при дорсопатиях сопровождается суммацией основных звеньев метода. Этот момент и определил цель выполненных исследований, посвященных выявлению как такового целенаправленного действия медикаментов в ходе локальной стимуляции.

Работы по заявленной тематике проводились путем использования препарата Алфлутоп («Биотехнос», Румыния). Выбор этого лекарственного средства применительно к обсуждаемой патологии объяснялся такими его доказанными эффектами, как анальгетический, противовоспалительный и хондропротекторный.

В диссертационном исследовании О. А. Тихой (2007) пациенты с пояснично-крестцовой дорсопатией, при доминировании сосудистой компоненты, были распределены на три лечебные группы. Помимо стандартной терапии, в двух первых группах препарат вводили внутримышечно: в первой самостоятельно, во второй – в сочетании с классическим иглоукалыванием, то есть в виде достаточно трудоемкого и не до конца обоснованного комплекса. В третьей группе базовое лечение было дополнено фармакопунктурой данным средством. В результате установлено достоверное преимущество как предложенного комплекса, так и собственно фармакопунктуры над стандартным внутримышечным использованием медикамента. Важной здесь явилась реализация в случае фармакопунктуры качественно нового, сосудистого влияния, в принципе нехарактерного для самого препарата Алфлутоп. Данный эффект, верифицированный результатами объективного анализа, объясним в первую очередь значимостью рефлекторного звена используемой технологии [7].

В плане дальнейшего развития полученных сведений, а в целом повышения результативности воздействия, нашим диссертантом из Казахстана С. К. Макиной (2014) было предложено сочетание фармакопунктуры лекарственным препаратом Алфлутоп и зональной низкочастотной электромагнитной стимуляции.

Согласно дизайну работы пациенты с обострением пояснично-крестцовой дорсопатии были подразделены на четыре группы, в которых проводили стандартное лечение, причем в группе контроля оно являлось основным. Наряду с ним в первой группе применяли электромагнитную терапию, во второй – фармакопунктуру лекарственным средством Алфлутоп, в третьей – сочетание двух указанных методов. Лечебный курс во всех группах включал 10 процедур, проводимых три раза в неделю.

В ходе исследования было продемонстрировано, что предложенный инъекционно-аппаратный комплекс обеспечивал отчетливое улучшение целого ряда клинических и инструментальных характеристик, достоверно превосходящих показатели сравниваемых групп. Принципиально значимым в этом плане явился положительный структурно-модифицирующий эффект в отношении вертебральных тканей и в первую очередь слабого звена – межпозвонковых дисков, подтвержденный данными ультразвуковой видеоденситометрии этих структур. В частности, основные показатели, отражающие состояние пульпозного ядра и соответственно интегративный эхографический коэффициент диска, претерпевали максимальные положительные изменения только в третьей, основной группе. Внимания заслуживает и факт усиления результативности фармакопунктуры за счет параллельного использования современной аппаратной техники [6].

Полученные в результате двух означенных работ данные положены в основу патента на изобретение «Способ лечения пациентов с пояснично-крестцовой дорсопатией», зарегистрированного в 2021 году и раскрывающего алгоритм,

безопасность и эффективность введения препарата Алфлутоп в область точек рефлексотерапии при данной патологии.

В 2021 году нами предложена оригинальная схема лечебного воздействия при вертеброгенных синдромах, объединившая техники блокады по методу Вишневого и фармакопунктуры препаратом Алфлутоп (Л. Г. Агасаров, Э. С. Саакян, публикации 2020–2021 годов). Находящиеся под наблюдением 90 пациентов с обострением дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне были распределены на три группы при общепринятом лечении в качестве базового. Воздействие в первой группе было ограничено им, а в двух других дополнительно осуществляли медикаментозную стимуляцию ряда локусов. В частности, выбирали пункты по средней и боковым линиям спины (визуально образуя из 12–14 выполненных инъекций подобие анатомической решетки) и собственно акупунктурные точки нижних конечностей. При этом в ареоле решетки внутривенно инъецировали лидокаин в дозировке 0,1 мл на каждый локус, тогда как в проекцию точек голени и стоп подкожно вводили различные агенты: во второй группе – препарат Алфлутоп, в третьей – физиологический раствор в качестве плацебо. Объем как одной, так и другой субстанции равнялся 0,2 мл на акупунктурную точку, а сам лечебный цикл состоял из 10 процедур, выполняемых через день.

Обратная динамика оцениваемых показателей свидетельствовала о преимуществе обоих вариантов локальной стимуляции, подтвержденном улучшением состояния пациентов в пределах 60,0% наблюдений против 46,6% случаев в ответ на только общепринятое воздействие. Параллельно с редукцией неврологических проявлений в группах фарма-

копунктуры (как истинной, так и ложной) прослеживался регресс патологических сосудистых реакций, подтвержденный данными термо- и реовазографии и объясняемый в первую очередь положительной ролью рефлекторного звена метода. Однако внутри этих результативных групп прослеживались различия: при сопоставимости в целом темпов снижения болевых ощущений их уровень к завершению терапии был достоверно ниже в случае фармакопунктуры препаратом Алфлутоп. Эти данные согласовывались с тенденцией к нормализации психического фона у пациентов именно этой группы, свидетельствуя об обратном развитии астеноипохондрических реакций, влияющих, в свою очередь, и на уровень восприятия боли.

Отмеченная во второй группе высокая эффективность может быть объяснена точками приложения используемых в исследовании медикаментов. В частности, сегментарная блокада анестетиком определяет достижение быстрого обезболивающего эффекта, тогда как фармакопунктура препаратом Алфлутоп (за счет многоцелевого влияния) обеспечивает максимальную итоговую результативность [4, 5].

Эти сведения нашли отражение в зарегистрированном патенте на изобретение «Способ лечения пациентов с пояснично-крестцовой дорсопатией методом локальной стимуляции „Анатомическая дорожка“» (2021).

Заключение

По итогам выполненных работ в целом предсказуемо подтверждены клиническая эффективность, терапевтическая надежность и безопасность фармакопунктуры, выполняемой выбранным лекарственным средством. При этом отмечено

сложение и даже потенцирование рефлекторного и медикаментозного звеньев данного способа, определяющее достоверное превосходство над стандартным воздействием или плацебо-контролем. Этот факт в известной степени свидетельствует в пользу целенаправленного влияния используемого медикамента. Внимания заслуживает и повышение результативности фармакопунктуры за счет параллельного использования современных аппаратных техник.

Представленные материалы отражены в ряде монографий, методических пособий и защищенных патентах на изобретение.

Список литературы / References

1. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура. 3-е изд., перераб. и доп. М., 2015. 192 с. Agasarov L.G. Pharmacopuncture. 3rd ed., rev. and add. M., 2015. 192 p.
2. Агасаров Л.Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с. Agasarov L.G. Reflexotherapy in common diseases of the nervous system. M., 2017. 240 p.
3. Агасаров Л.Г. Локальная инъекционная терапия при мышечно-суставном болевом синдроме. Новосибирск, 2020. 48 с. Agasarov L.G. Local injection therapy for muscular-articular pain syndrome. Novosibirsk, 2020. 48 p.

4. Агасаров Л.Г., Саакян Э.С. Оптимизация локальной медикаментозной стимуляции при дорсопатиях. Вестник новых медицинских технологий. 2021, № 2. С. 89–92. Agasarov L.G., Sahakyan E.S. Optimization of local medical stimulation in dorsopathy. Bulletin of New Medical Technologies. 2021, No. 2. P. 89–92.
5. Агасаров Л.Г. Оригинальный способ локальной стимуляции при пояснично-крестцовых дорсопатиях. Медицинский алфавит. 2022, № 21. С. 7–10. Agasarov L.G. Original method of local stimulation in lumbosacral dorsopathy. Medical Alphabet. 2022, No. 21. P. 7–10.
6. Макина С.К. Применение частотно-волновой терапии в комплексе реабилитационных мероприятий при пояснично-крестцовой дорсопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 22 с. Makina S.K. The use of frequency-wave therapy in the complex of rehabilitation measures for lumbosacral dorsopathy: Autoref. dis. ... cand. med. sciences. M., 2014. 22 p.
7. Тихая О.А. Оптимизация традиционных технологий восстановительной медицины: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 18 с. Tikhaya O.A. Optimization of traditional technologies of restorative medicine: Autoref. dis. ... cand. med. sciences. M., 2007. 18 p.
8. Хадартsev А.А., Агасаров Л.Г. Немедикаментозное лечение дорсопатий (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий (электрон. издание). 2020, № 1. 18 с. Khadartsev A.A., Agasarov L.G. Non-drug treatment of dorsopathies (review of literature). Bulletin of new medical technologies (electron edition). 2020, No. 1. 18 p.
9. Agasarov L.G. Pharmacopuncture in Dorsopathy Treatment. J. of Acupuncture and Meridian Studies. 2008, V. 1. No. 2. P. 110–113.

Статья поступила / Received 11.01.23

Получена после рецензирования / Revised 16.01.23

Принята к публикации / Accepted 17.01.23

Сведения об авторе

Агасаров Лев Георгиевич, д.м.н., проф., г.н.с. отдела физиотерапии и рефлексотерапии¹, проф. кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии². ORCID: 0000-0001-5218-1163

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

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

Для переписки: Агасаров Лев Георгиевич. E-mail: lev.agasarov@mail.ru

About author

Agasarov Lev G., DM Sci (habil.), professor, chief Researcher at Dept of Physiotherapy and Reflexology¹, professor at Dept of Restorative Medicine, Rehabilitation and Balneology². E-mail: lev.agasarov@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5218-1163

¹National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

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

For correspondence: Agasarov Lev G. E-mail: lev.agasarov@mail.ru

For citation: Agasarov L.G. Local stimulation with Allfuton in dorsopathy. Medical Alphabet. 2023 (2): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-19-22>



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-2-22-28

Синдром Гийена–Барре, ассоциированный с SARS-CoV-2 (анализ клинических случаев)

Л.Т. Ахмеджанова¹, В.В. Захаров¹, Е.А. Дроздова², С.А. Джуккаева¹, А.И. Исайкин¹, О.Н. Воскресенская¹, З.В. Сурнина³

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

²ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» Минобрнауки России, Москва

РЕЗЮМЕ

Инфекция COVID-19 ассоциирована с множеством неврологических осложнений, одним из которых является острая аутоиммунная полиневропатия, или синдром Гийена–Барре.

Целью исследования. Анализ клинических симптомов, электрофизиологических показателей и оценка эффективности терапии синдрома Гийена–Барре, ассоциированного с вирусной инфекцией SARS-CoV-2. Также исследовалась взаимосвязь тяжести ранее перенесенной инфекции COVID-19 с выраженностью поражения периферической нервной системы. В статье представлены три клинических случая с разными патофизиологическими вариантами заболевания.

Методы исследования. Всем пациентам проводились электронейромиография, люмбальная пункция, лабораторные анализы. В одном случае пациентке проведена конфокальная микроскопия роговицы для оценки состояния роговичных нервных волокон.

Выводы. При своевременной диагностике и лечении синдрома Гийена–Барре, ассоциированного с вирусом SARS-CoV-2, наблюдается хорошее восстановление неврологических нарушений, несмотря на тяжесть самой вирусной инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Гийена–Барре, SARS-CoV-2, COVID-19, полиневропатия, плазмаферез, электромиография, конфокальная микроскопия роговицы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 (analysis of clinical cases)

L. T. Akhmedzhanova¹, V. V. Zakharov¹, E. A. Drozdova², S. A. Dzhukkaeva¹, A. I. Isaikin¹, O. N. Voskresenskaya¹, Z. V. Surnina³

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

²City Hospital No. 13 of the Avtozavodsky District of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

³Research Institute of Eye Diseases n.a. M. M. Krasnov, Moscow, Russia

SUMMARY

COVID-19 infection is associated with many neurological complications, one of which is acute autoimmune polyneuropathy or Guillain-Barré syndrome.

The aim of this study. To analyze clinical symptoms, electrophysiological parameters, and evaluate the efficacy of therapy for Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 viral infection. The relationship between the severity of a previous COVID-19 infection and the severity of damage to the peripheral nervous system was also studied. The article presents three clinical cases with different pathophysiological variants of the disease.

Methods of research. All patients underwent electroneuromyography, lumbar puncture, laboratory tests. In one case, the patient underwent confocal microscopy of the cornea to assess the condition of the corneal nerve fibers.

Conclusions. With timely diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 virus, a good recovery of neurological disorders is observed, despite the severity of the viral infection itself.

KEYWORDS: Guillain-Barré syndrome, SARS-CoV-2, COVID-19, polyneuropathy, plasmapheresis, electromyography, corneal confocal microscopy.

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

Актуальность проблемы

В 2020 году мир столкнулся с пандемией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, приводящей к развитию тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома. К настоящему времени известны основные патогенетические механизмы развития как самой вирусной инфекции, так и ее осложнений со стороны различных органов и систем, в том числе периферической нервной системы.

Синдром Гийена–Барре (СГБ) представляет собой самую частую причину острого вялого паралича; ежегодно в мире регистрируется около 100 тысяч пациентов с СГБ [1]. Его развитию часто предшествуют различные инфекционные агенты: *Campylobacter jejuni* – 32%, цитомегаловирусная инфекция – 13%, вирус Эпштейна–Барр – 10% [2], вирус Зика [3], MERS [4] и SARS-CoV-1 [5]. За 2020–2021 годы зарегистрирован новый всплеск данного заболевания у лиц, перенесших инфекцию COVID-19 [6].

Взаимосвязь между вирусом SARS-CoV-2 и СГБ подтверждается анамнестическими данными: развитием мышечной слабости через 2–3 недели от начала COVID-19, а также результатами лабораторных анализов, свидетельствующими о наличии инфекции. Наиболее частым вариантом СГБ, ассоциированного с SARS-CoV-2, является ОВДП (75%), реже – ОМАН (11%) и ОМСАН (7%) [6]. Помимо классических проявлений СГБ у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, возможно развитие синдрома Миллера-Фишера (СМФ), который характеризуется офтальмоплегией, атаксией и арефлексией [7, 8].

Описание клинических случаев

Представляем три клинических наблюдения пациентов с СГБ, ассоциированным с COVID-19 (табл. 1).

Пациентка Ю., 66 лет, поступила с жалобами на слабость в мышцах рук и ног и онемение в ногах. Из анамнеза известно, что около месяца назад пациентка заболела

Таблица 1
Клиническая характеристика и лечение пациентов

Симптомы и признаки	Пациентка Ю.	Пациентка Е.	Пациент В.
Возраст (лет)	66	49	24
Время после начала болезни COVID-19 (дней)	20	17	20
Степень тяжести COVID-19	Средней тяжести	Легкая	Легкая
Сила мышц в руках, проксимально / дистально (б)	4,0 / 3,0	5,0 / 3,5	3,5 / 4,0
Сила мышц в ногах, проксимально / дистально (б)	3/1	2/3	5
Поражение краниальных нервов	IX–X, XII пары	–	I пара
Дыхательные нарушения	Требовалось проведение ИВЛ	–	–
Автономные нарушения	Тазовые нарушения	–	–
Уровень белка в ЦСЖ (г/л)	0,30	0,49	0,43
Лечение	Плазмаферез	–	Плазмаферез
Динамика симптомов	Полное восстановление двигательного дефекта, регресс бульбарных и тазовых нарушений	Полное восстановление силы в руках, нарастание силы в мышцах ног в проксимальных отделах до 3,5–4,0 баллов, дистально до 3,5 балла. Регресс чувствительных нарушений в руках. Сохраняется нарушение поверхностной чувствительности в ногах	Полное восстановление двигательного дефекта, уменьшение чувствительных расстройств в ногах, восстановление координации движений. Сохраняется сенситивная атаксия

Примечание: ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.

Таблица 2
ЭНМГ двигательных волокон периферических нервов

Нерв	М-ответ	Дистальная латентность, мс (N ≤ 4,5)	СРВ, м/с	F-волна
N. peroneus sin.	2,0 (N ≥ 3,0)	6,8	33,2 (N ≥ 40)	Отсутствует
N. peroneus dext.	2,7 (N ≥ 3,0)	7,6	27,8 (N ≥ 40)	Отсутствует
N. tibialis dext.	0,2 (N ≥ 3,5)	21,3	27,8 (N ≥ 40)	Отсутствует
N. tibialis sin.	0,6 (N ≥ 3,5)	19,3	22,7 (N ≥ 40)	Отсутствует
N. medianus dext.	0,5 (N ≥ 3,5)	7,6	14,6–19,3 (N ≥ 50)	Отсутствует
N. medianus sin.	1,1 (N ≥ 3,5)	6,4	23,3–16,6 (N ≥ 50)	Отсутствует
N. ulnaris dext.	1,8 (N ≥ 6,0)	4,0	40,6–36,3 (N ≥ 50)	Отсутствует
N. ulnaris sin.	1,5 (N ≥ 6,0)	4,2	44,9–44,1 (N ≥ 50)	Отсутствует

Примечание: СРВ – скорость распространения возбуждения; N – норма.

инфекцией, вызванной *SARS-CoV-2* (подтвержденной ПЦР). Течение заболевания было среднетяжелым, осложненным двусторонней полисегментарной пневмонией. Через 20 дней от начала заболевания у пациентки появилось онемение в подошвах, позже – жжение в стопах и нижней трети голени, а через 2 дня – быстро нарастающая слабость в ногах, ухудшение походки, онемение и слабость в мышцах рук. В неврологическом статусе: периферический тетрапарез со снижением мышечной силы в стопах до 3 баллов слева и 2 баллов справа, проксимально около 4 баллов, в мышцах кистей – до 4 баллов, асимметричное снижение коленных и ахилловых рефлексов, D > S, в руках – сухожильные рефлексы средней живости. Нарушения поверхностной чувствительности по полиневропатическому типу.

Данные лабораторных анализов: ЦСЖ: 8 клеток в 3 мкл, общий белок 0,3 г/л, реакция Панди «+». Посев ликвора без роста. ПЦР на цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, туберкулез, токсоплазмоз, энтеровирус – отрицательный.

В течение последующих нескольких дней отмечена отрицательная динамика в виде нарастания мышечной слабости в ногах до 1–2 баллов, в кистях – до 3 баллов, усугубления чувствительных нарушений, уровень которых на ногах поднялся до середины бедра, а на руках – до уровня локтя. Присоединились выраженные расстройства глубокой чувствительности, а также тазовые нарушения в виде задержки самостоятельного мочеиспускания, что потребовало ритмичной катетеризации.

При ЭНМГ-исследовании: смешанный аксонально-демиелинизирующий характер поражения двигательных и чувствительных волокон нервов рук и ног (табл. 2).

Пациентке был поставлен диагноз «синдром Гийена-Барре, ассоциированный с инфекцией *SARS-CoV-2*». Назначен плазмаферез, на фоне которого в течение 2 дней отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания с присоединением бульбарного синдрома. После третьего сеанса нарастание симптомов прекратилось. Всего было проведено пять сеансов плазмафереза с общим объемом удаленной плазмы около 5000 мл. На фоне лечения отмечены быстрый регресс бульбарных и тазовых нарушений, постепенное нарастание мышечной силы в руках и ногах, уменьшение чувствительных расстройств. При осмотре пациентки через 3 месяца сохранялись жалобы на незначительное онемение пальцев кистей, стоп, утомляемость в ногах при ходьбе. Двигательная активность восстанови-

лась полностью, пациентка независима в быту. Ежедневно проходит не менее 4–5 км по улице без вспомогательных приспособлений.

Пациентка Е., 49 лет, поступила в Клинику нервных болезней имени А. Я. Кожевникова с жалобами на слабость в ногах, слабость и неловкость в кистях, трудности при использовании столовыми приборами, онемение по передней поверхности бедер с двух сторон, нарастающее в ночное время, онемение в стопах. Из анамнеза известно, что через 17 дней после перенесенной инфекции COVID-19 (легкого течения, 14% поражения легких, по результатам КТ грудной клетки) пациентка стала отмечать трудности при подъеме со стула, кровати, ходьбе по ступенькам; при этом требовалась дополнительная опора на руки. Далее появилось ощущение тяжести в стопах при ходьбе. Через 3–4 дня присоединилось интенсивное ощущение жжения, горения по передней поверхности бедер, передне-латеральной поверхности голени и стоп с двух сторон интенсивностью 7–8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Данные неприятные ощущения значительно нарастали в ночное время и уменьшались к утру. В последующие дни присоединились слабость в руках, а также снижение чувствительности в кистях, трудности при распознавании предметов на ощупь. Пациентка находилась дома, вызывала на дом врачей, которые рекомендовали нейрометаболическую терапию. В течение последующего месяца выраженность двигательных и чувствительных расстройств в руках и ногах сохранялась на одном уровне, а через 1,5 месяца от начала заболевания пациентка отметила положительную динамику в виде постепенного нарастания силы в руках и ногах, стала передвигаться с помощью ходунков.

При поступлении в Клинику нервных болезней имени А. Я. Кожевникова в неврологическом статусе: периферический тетрапарез в виде снижения мышечной силы в дистальных отделах рук до 3,5–4,0 балла, в проксимальных отделах ног – до 3,5–4,0 балла, в дистальных отделах ног – до 3,0 балла с двух сторон. Мышечная гипотония в ногах. Гипотрофии мышц ног. Сухожильные рефлексы с рук снижены, с ног отсутствуют. Нарушение поверхностной чувствительности в виде гиперестезии, гипералгезия в кистях и ногах с уровня средней трети голени с двух сторон. Глубокая чувствительность снижена в ногах: с уровня большого пальца слева – 6 баллов, с уровня большого пальца справа – 4 балла. Координаторные пробы: пальценосовую выполняет удовлетворительно, пяточно-коленную невозможно оценить из-за мышечной слабости. Сенситивная атаксия.

Нерв	M-ответ	Резидуальная латентность, мс	СРВ, м/с	F-волна
<i>N. radialis dext.</i>	2,5 (N ≥ 3,5)	2,1 (N ≤ 2,5)	53,8 (N ≥ 50)	Отсутствует
<i>N. peroneus sin.</i>	0,2 (N ≥ 3,0)	2,0 (N ≤ 3,5)	48,5 (N ≥ 40)	Отсутствует
<i>N. tibialis dext.</i>	1,3–1,0 (N ≥ 3,5)	2,9 (N ≤ 3,5)	36,6 (N ≥ 40)	Отсутствует
<i>N. medianus dext.</i>	1,7 (N ≥ 3,5)	2,1 (N ≤ 3,5)	54,5 (N ≥ 50)	Отсутствует
<i>N. medianus sin.</i>	1,5 (N ≥ 3,5)	2,8 (N ≤ 3,5)	49,7 (N ≥ 50)	Отсутствует

Примечание: СРВ – скорость распространения возбуждения; N – норма.

Данные лабораторных анализов: клинический анализ крови, общий анализ мочи без патологии. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок 9 мг/л (N0–5). Качественный тест на определение IgG к вирусу *SARS-CoV-2*–1,505 (0,0–0,9). Анализ СМЖ: бесцветная, белок 0,49 г/л (N0,22–0,33 г/л), цитоз – 2 кл в мм³. Анализ ликвора методом ПЦР на определение РНК вируса *SARS-CoV-2* – отрицательный. Антитела к ганглиозидам (GM1; GM2–GM3–GM4; GD 1a, GD 1b, GD2–GD3, GT1a, GT1b, GQ1b, сульфатиды) – отрицательно.

ЭНМГ-исследование: во всех исследованных двигательных волокнах периферических нервов выявлены аксональный характер поражения, больше выраженный в нижних конечностях, а также выпадение F-волны, что свидетельствует о демиелинизации проксимальных отделов нервных волокон. Грубое поражение чувствительных волокон нервов на ногах (табл. 3, 4).

Таким образом, пациентке был установлен клинический диагноз «синдром Гийена – Барре, ассоциированный с *SARS-CoV-2*». Патогенетическая терапия пациентке не проводилась в связи с давним сроком от начала заболевания и спонтанной положительной динамикой в течение последних 2 месяцев. Для купирования невропатической боли пациентке был назначен габапентин 1200 мг в день с положительным эффектом.

Пациентке также в связи с выраженным болевым невропатическим синдромом была проведена конфокальная микроскопия роговицы (КМП) – метод, который позволяет оценить состояние тонких нервных волокон роговицы. Результат: увеличенное количество клеток Лангерганса. Измененная форма нервных волокон роговицы, выраженное

Таблица 4
ЭНМГ чувствительных волокон периферических нервов

Стимулируемый нерв	S-ответ, мкВ	СРВ, м/с
<i>N. medianus dext.</i>	10,9 (N ≥ 6)	50 (N ≥ 50)
<i>N. peroneus superficialis sin.</i>	Нет S-ответа	
<i>N. suralis dext.</i>	Нет S-ответа	Нет S-ответа

Примечание: СРВ – скорость распространения возбуждения; N – норма.

уменьшение их количества, местами невромы. Увеличенное количество клеток Лангенгарса может свидетельствовать о наличии воспаления, предположительно, вирусной этиологии, а также выраженные изменения хода и структуры нервных волокон роговицы (НВР), местами множественные невромы. Глубжележащие слои без особенностей (см. рис.).

Пациентка была осмотрена в динамике через 2 месяца. В неврологическом статусе отмечалась несомненная положительная динамика в виде нарастания силы в мышцах рук до 4,5–5,0 балла и ног в проксимальных отделах до 3,5–4,0 балла, дистально – до 4,0 балла. Сохранялось нарушение поверхностной чувствительности в ногах в виде гипералгезии с уровня средней трети голени с двух сторон, в руках нарушения чувствительности регрессировали. При ЭНМГ-исследовании отмечалась положительная динамика в виде восстановления показателей амплитуд M- и S-ответов, появление F-волны (60% выпадений, полифазия) по двигательным и чувствительными периферическим волокнам нервов рук. Сохранялось снижение амплитуд M- и S-ответов, выпадение F-волн по периферическим волокнам нервов ног.

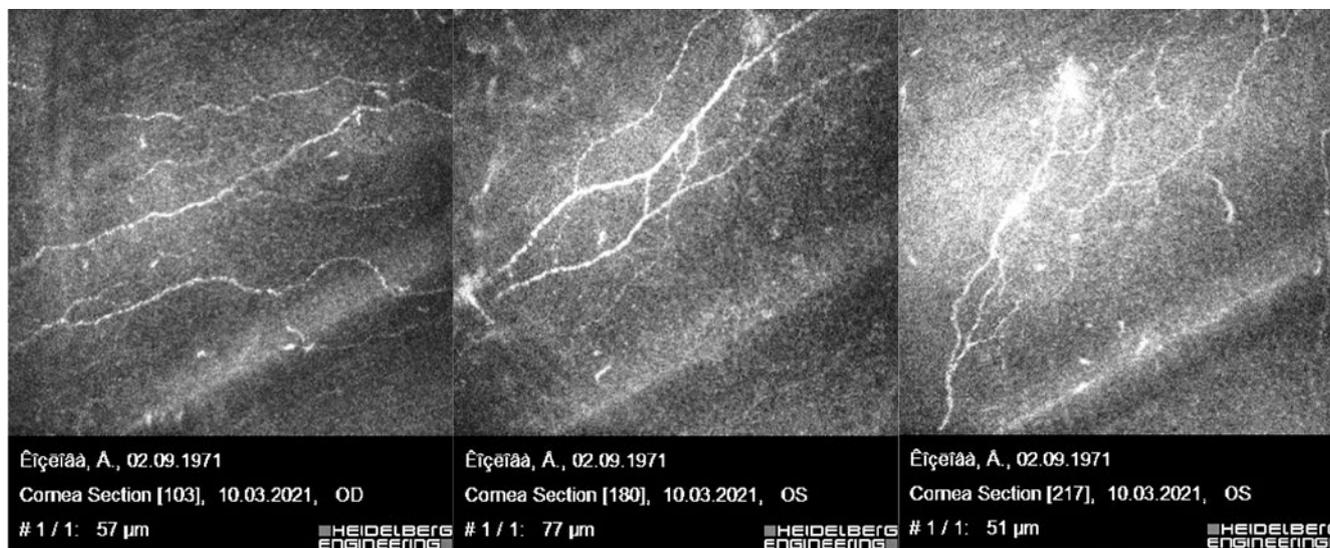


Рисунок. Результаты конфокальной микроскопии роговицы

Нерв	M-ответ	Резидуальная латентность, мс	СРВ, м/с	F-волна
<i>N. medianus sin.</i>	11,7 (N ≥ 3,5)	2,4 (N ≤ 2,5)	65,0 (N ≥ 50)	61,5 (N ≥ 50)
<i>N. ulnaris dext.</i>	9,3 (N ≥ 3,0)	1,3 (N ≤ 3,5)	40,5 (N ≥ 50)	54,8 (N ≥ 50)
<i>N. peroneus sin.</i>	1,3 (N ≥ 3,5)	3,3 (N ≤ 3,5)	34,4 (N ≥ 40)	35,6 (N ≥ 40)
<i>N. tibialis dext.</i>	1,6 (N ≥ 3,5)	1,9 (N ≤ 3,5)	32,7 (N ≥ 50)	39,3 (N ≥ 40)

Примечание: СРВ – скорость распространения возбуждения; N – норма.

Таблица 6
ЭНМГ чувствительных волокон периферических нервов

Стимулируемый нерв	S-ответ, мкВ	СРВ, м/с
<i>N. medianus sin.</i>	14,4 (N ≥ 7)	50,8 (N ≥ 50)
<i>N. ulnaris dext.</i>	3,5 (N ≥ 5,0)	45,9 (N ≥ 50)
<i>N. peroneus superficialis sin.</i>	Нет S-ответа	Нет ответа
<i>N. suralis dext.</i>	Нет S-ответа	Нет ответа

Примечание: СРВ – скорость распространения возбуждения; N – норма.

Больной В., 24 года, поступил в Клинику нервных болезней имени А. Я. Коженикова с жалобами на стойкое онемение пальцев кистей и стоп с двух сторон, нарушение мелкой моторики рук, нарушение координации движений, боли в икроножных мышцах. Из анамнеза известно, что через 2 недели после симптомов вирусной инфекции (легкое недомогание, слабость, субфебрильная температура) возникло стойкое онемение пальцев кистей с двух сторон. Через 2 дня присоединились онемение стоп, повышенная потливость, потеря обоняния. Спустя 2 недели пациент отметил появление высокоинтенсивных болей в спине, иррадиирующих в стопы, также нарушение чувствительности стоп, нарастание неустойчивости при закрывании глаз, шаткость при ходьбе, нарушение мелкой моторики кистей, слабость в сгибателях пальцев кистей с двух сторон. Данная симптоматика развивалась постепенно в течение 4 недель. Через 1,5 месяца после начала заболевания при проведении анализа на определение антител IgG к штамму *SARS-CoV-2* был выявлен повышенный титр (43,18 ЕД/мл).

В неврологическом статусе: аносмия, периферический верхний парапарез в виде снижения мышечной силы в дистальных отделах рук до 3,5–4,0 балла. Сухожильные рефлексы с рук снижены, с ног: коленный снижен, ахиллов – abs. Нарушение поверхностной чувствительности в виде гипестезии с нижней трети предплечья с двух сторон, дизестезии с верхней трети голени с двух сторон. Глубокая чувствительность снижена в ногах: вибрационная чувствительность с уровня кистей с двух сторон снижена до 4,0 балла, с уровня подвздошных остей и ниже с двух сторон – 0,0 балла. Координаторные пробы положительные (вследствие сенситивной атаксии). В позе Ромберга неустойчив с закрытыми глазами. Сенситивная атаксия. Тазовые функции контролирует.

Данные лабораторных анализов: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи без патологии. Анализ СМЖ: бесцветная, белок 0,43 г/л, цитоз 5 кл в мм³. Анализ ликвора методом ПЦР на определение РНК вируса *SARS-CoV-2* – отрицательный.

Исследование ВИЧ, HBsAg, HCV, КСР, сифилис, вирус простого герпеса I и II типа – отрицательно.

ЭНМГ-исследование: выявляется поражение двигательных волокон локтевых нервов по типу миелинопатии, смешанный аксонально-демиелинизирующий характер поражения двигательных нервных волокон ног. Грубое поражение чувствительных волокон нервов на ногах (табл. 5, 6).

Пациенту был поставлен диагноз «синдром Гийена-Барре, ассоциированный с инфекцией *SARS-CoV-2*». Проведен плазмаферез с общим объемом удаленной плазмы 8400 мл. На фоне лечения отмечено уменьшение чувствительных расстройств, улучшение мелкой моторики рук. В неврологическом статусе: сила в мышцах кистей – 4,5 балла, во всех остальных группах мышц – 5,0 балла. Поверхностная чувствительность: выявляется дизестезия с верхней трети голени с двух сторон. Вибрационная чувствительность: с уровня кистей в норме, с уровня подвздошных остей – до 4,0 балла, ниже – 2,0 балла.

Обсуждение

В представленных случаях у пациентов в период 17–20 дней от начала инфекции, вызванной *SARS-CoV-2*, наблюдалось развитие острого восходящего тетрапареза и чувствительных нарушений, сопровождавшихся в двух случаях невропатическим болевым синдромом. Интервал между появлением симптомов COVID-19 и развитием СГБ, по данным представленных в литературе случаев, составляет от 8 до 24 дней [9]. Анамнестические и лабораторные данные у пациентов позволили исключить вторичный характер острой полиневропатии, поэтому наиболее вероятным диагнозом, с учетом провоцирующего фактора в виде инфекции *SARS-CoV-2*, является СГБ.

СГБ на фоне COVID-19 дебютирует чаще с сенсорных нарушений (72,2%) с последующим развитием нижнего парапареза или тетрапареза (65,2%) так же, как и у представленных нами пациентов [10]. В литературе описаны случаи с вовлечением краниальных нервов (обонятельного, лицевого, глазодвигательного) [11, 12]. У одной пациентки также наблюдались симптомы вовлечения краниальных нервов (языкоглоточного, блуждающего и подъязычного).

Известно, что наиболее тяжелым осложнением СГБ является развитие дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность наблюдалась у 1/3 пациентов с СГБ, ассоциированного с *SARS-CoV-2* [10, 13]. В одном из представленных нами клинических случаев также отмечались выраженные дыхательные нарушения, потребовавшие ИВЛ. Автономная дисфункция у пациентов с СГБ на фоне COVID-19 регистрировалась редко (16,7%) [10].

У одного из наших пациентов наблюдались автономные нарушения в виде невозможности произвольного мочеиспускания, требующие ритмичной катетеризации. Тазовые нарушения быстро регрессировали на фоне патогенетического лечения.

Особенностью СГБ, ассоциированного с *SARS-CoV-2*, является то, у пациентов дыхательная недостаточность может быть вызвана не только слабостью дыхательных мышц вследствие аутоиммунной атаки нервов, но и осложнениями самой коронавирусной инфекции. У 40,5% пациентов с СГБ после COVID-19 наблюдалось более длительное нахождение в отделении интенсивной терапии в сравнении с пациентами с СГБ, ассоциированным с другими причинами. Также выявлена зависимость между тяжестью СГБ и COVID-19 [1].

Ведущую роль в патогенезе развития СГБ, в том числе на фоне инфекции *SARS-CoV-2*, играет «молекулярная мимикрия», которая относится к перекрестной реакции природных иммуноглобулинов, образующихся в ответ на бактериальный или вирусный антиген, в том числе на *SARS-CoV-2*, со специфическими белками миелина, аксона или нервно-мышечного соединения. В пользу данного механизма свидетельствует и быстрый положительный ответ на фоне патогенетического лечения внутривенным иммуноглобулином G и плазмаферезом [1, 2, 9].

В настоящее время выделяют три механизма, приводящих к поражению периферических нервов при COVID-19: прямое повреждение вирусом, нерегулируемый воспалительный ответ организма и повреждение, опосредованное антителами [14, 15].

Прямое повреждение. Так же, как и при некоторых вирусных инфекциях (полиовирус, цитомегаловирус или другие коронавирусы человека), *SARS-CoV-2* обладает нейротропной способностью [14, 15]. Выделяют следующие пути проникновения: кровообращение, гематоэнцефалический барьер, ретроградный аксональный транспорт, обонятельный нерв, кишечная нервная система [14]. Эндотелий, глиальные клетки и нейроны экспрессируют рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) и мембраносвязанную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2), которые необходимы вирусу для последующего проникновения в клетки [16]. При посмертном исследовании пациентов с COVID-19 был обнаружен РНК *SARS-CoV-2* в нейроанатомических областях, находящихся в проекции обонятельного тракта [17]. Однако при исследовании методом ПЦР в СМЖ на вирус *SARS-CoV-2* у двух из описанных нами пациентов с СГБ была отрицательной.

Нарушение регуляции воспалительного ответа. В фазе цитокинового шторма, возникающего при инфекции COVID-19 в период 2–3-й недели заболевания, повышается уровень ИЛ-2, ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферона гамма, ФНО- α , CCL2 (C–C motif ligand 2), прокальцитонина, СРБ, СОЭ [18].

Опосредованное антителами повреждение. IgG к GM1 присутствуют у значительной части пациентов с классическим СГБ, в основном при таких патофизиологических формах, как ОМАН или ОМСАН. Кроме того, антитела IgG к GQ1b были обнаружены у 80–95% пациентов

с синдромом Миллера–Фишера (СМФ). Тем не менее в настоящий момент не найдено значительного сходства между вирусом *SARS-CoV-2* и геномом человека [19]. В систематическом обзоре M. Freire *et al.* только 6 (10%) из 58 случаев имели положительные антиганглиозидные антитела, в частности 3 из 17 пациентов с синдромом Миллера–Фишера (20%) [20]. У пациентки E. при проведении иммунологического обследования на определение антител к ганглиозидам получен отрицательный результат.

Всем пациентам проводилось ЭНМГ-исследование, при котором был выявлен смешанный, аксонально-демиелинизирующий характер поражения периферических нервов. Демиелинизация по всему длиннику нерва наблюдалась у двух пациентов, а у пациентки E. – только в проксимальных отделах нервов, о чем свидетельствовало выпадение F-волн.

Дополнительным критерием, подтверждающим диагноз СГБ, является белково-клеточная диссоциация (БКД) при анализе СМЖ. Так, у пациентов с СГБ на фоне *SARS-CoV-2* БКД была обнаружена в 71,2% случаев; при этом среднее значение белка составило 1 г/л и варьировало от 0,49 до 3,20 г/л [1]. В наших случаях у пациентки E. через 3,5 месяца от начала заболевания уровень белка составил 0,49 г/л, у пациентки Ю. уровень белка был на верхней границе нормы (0,3 г/л), у пациента В. через 20 дней от начала заболевания – 0,43 г/л. РНК вируса *SARS-CoV-2* в ликворе у представленных в литературе пациентов не было выявлено, так же, как и у нашей пациентки E. Пациентам Ю. и В. данное исследование не проводилось.

Одной из представленных пациенток была проведена конфокальная микроскопия роговицы (КМП), при которой выявлены поражение тонких нервных волокон роговицы, а также признаки возможного вирусного воспаления. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что при СГБ страдают все типы нервных волокон, как толстые миелинизированные, так и мало- и немиелинизированные нервные волокна, что может быть причиной невропатических болей в конечностях, которые наблюдались у одной из пациенток.

Почти во всех описанных в литературе случаях СГБ, ассоциированного с *SARS-CoV-2*, проводилась патогенетическая терапия (ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин G) в дозе 0,4 г/кг в сутки в течение 5 дней или плазмаферез) [6, 10, 21, 22]. Также были описаны пациенты, которые не получали патогенетическую терапию, и у которых регистрировалась самопроизвольная положительная динамика в виде регресса симптомов в течение 6 месяцев [23, 24]. В представленных нами случаях у пациента В., а также пациентки Ю. на фоне плазмафереза, несмотря на небольшой объем удаленной плазмы у последней, отмечались полное восстановление двигательного дефекта, регресс бульбарных и тазовых нарушений. Пациентке E. в связи с поздней постановкой диагноза и постепенным самостоятельным восстановлением, патогенетическая терапия не проводилась, что позволяет сделать вывод о возможном постепенном самостоятельном восстановлении неврологического дефицита у пациентов с СГБ на фоне неосложненного течения COVID-19.

Выводы

Таким образом, инфекция *SARS-CoV-2* может быть одним из вирусов, способных вызывать дизиммунные нарушения с развитием синдрома Гийена–Барре. Тактика ведения пациентов с синдромом Гийена–Барре после перенесенной инфекции *SARS-CoV-2* не отличается от таковой при других вариантах синдрома Гийена–Барре. Методами лечения являются курсы ВВИГ в дозе 2 г на 1 кг веса в течение 5 дней или плазмаферез со средним объемом удаленной плазмы 30–40 мл/кг массы тела. Необходимо помнить о возможном развитии дыхательной недостаточности у пациентов с СГБ, особенно при тяжелом течении самой вирусной инфекции. По нашему наблюдению, прямой зависимости между течением и прогнозом синдрома Гийена–Барре и степенью тяжести самой вирусной инфекции не отмечено.

У врача любой специальности должна быть настоятельность в отношении возможного развития острого периферического тетрапареза, как симптома СГБ, после любой перенесенной вирусной инфекции, что позволит улучшить исход заболевания и последующее качество жизни пациентов.

Список литературы / References

1. Sansone P, Giacconi LG, Aurilio C, et al. Post-Infectious Guillain-Barré Syndrome Related to SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Life* (Basel). 2021; 11 (2): 167. Published 2021 Feb 21. DOI: 10.3390/life11020167.
2. Jacobs BC, Rothbarth PH, Van der Meché FGA, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: A case-control study. *Neurology*. 1998; 51: 1110–1115. DOI: 10.1212/WNL.51.4.1110.
3. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *N Engl J Med*. 2016; 375 (16): 1513–1523. DOI: 10.1056/NEJMoa1605564.
4. Kim JE, Heo JH, Kim HO, et al. Neurological complications during treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *J Clin Neurol*. 2010; 13 (3): 227–233. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.3.227.
5. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005; 14 (3): 113–9. PMID: 16252612.
6. Finsterer, J., Scorza, F. A. Guillain-Barre syndrome in 220 patients with COVID-19. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 57, 55 (2021). doi.org/10.1186/s41983-021-00310-7
7. Manganotti P, Pesavento V, Buoite Stella A, et al. Miller Fisher syndrome diagnosis and treatment in a patient with SARS-CoV-2. *J Neurovirol*. 2020; 26 (4): 605–606. DOI: 10.1007/s13365-020-00858-9.
8. Lantos JE, Strauss SB, Lin E. COVID-19-associated Miller Fisher syndrome: MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020; 41 (7): 1184–6. DOI: 10.3174/ajnr.A6609.
9. Andalib, S., Biller, J., Di Napoli, M. et al. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep* 21, 9 (2021). DOI: 10.1007/s11910-021-01102-5
10. Abu-Rumelleh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021 Apr; 268 (4): 1133–1170. DOI: 10.1007/s00415-020-10124-x.
11. Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020 Aug 4; 95 (5): 221–223. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009700.
12. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020 Aug 4; 95 (5): e601–e605. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009619.
13. Andalib, S., Biller, J., Di Napoli, M. et al. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep* 21, 9 (2021). DOI: 10.1007/s11910-021-01102-5.
14. Guadarrama-Ortiz, Parménides et al. Neurological Aspects of SARS-CoV-2 Infection: Mechanisms and Manifestations. *Frontiers in Neurology*. Vol. 11. 1039. 4 Sep. 2020. DOI: 10.3389/fneur.2020.01039.
15. Mohammadi, Soheil et al. Understanding the Immunologic Characteristics of Neurologic Manifestations of SARS-CoV-2 and Potential Immunologic Mechanisms. *Molecular Neurobiology*. Vol. 57, 12 (2020): 5263–5275. DOI: 10.1007/s12035-020-02094-y.
16. Rabi, Firas A et al. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens* (Basel, Switzerland). Vol. 9,3231. 20 Mar. 2020. DOI: 10.3390/pathogens9030231.
17. Meinhardt J, Radke J et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021 Feb; 24 (2): 168–175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.
18. López-Collazo, Eduardo et al. Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis. *International Journal of Biological Sciences*. Vol. 16, 14. 2479–2489. 9 Jul. 2020. DOI: 10.7150/ijbs.48400.
19. Keddie, Stephen et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain: A Journal of Neurology*. Vol. 144,2 (2021): 682–693. DOI: 10.1093/brain/awaa433.
20. Freire M, Andrade A, Sopena B, et al. Guillain Barré syndrome associated with COVID-19: lessons learned about its pathogenesis during the first year of the pandemic, a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2021; 20 (8): 102875. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102875.
21. Agosti E., Giorgianni, D'Amore F et al. Is Guillain-Barré syndrome triggered by SARS-CoV-2? Case report and literature review. *Neurological Sciences*.2021; 42: 607–612. DOI: 10.1007/s10072-020-04553-9.
22. Granger A, Omari M, Jakubowska-Sadowska K, et al. SARS-CoV-2-Associated Guillain-Barré Syndrome with Good Response to Plasmapheresis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2020 Sep; 22 (1): 58–59. DOI: 10.1097/CND.0000000000000310.
23. Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020 Aug 4; 95 (5): 221–223. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009700.
24. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020 Aug 4; 95 (5): e601–e605. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009619.

Статья поступила / Received 23.01.23

Получена после рецензирования / Revised 05.02.23

Принята к публикации / Accepted 06.02.23

Сведения об авторах

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹. ORCID: 0000-0002-7384-6715

Захаров Владимир Владимирович, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Склифосовского¹

Дроздова Екатерина Александровна, к.м.н., невролог, нейропсихолог-афазиолог, зав. неврологическим отделением для больных ОНМК РСЦ № 12. ORCID: 0000-0002-3000-9933

Джуккаева Софья Альбертовна, невролог университетской клинической больницы № 3¹

Исайкин Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Склифосовского¹. ORCID: 0000-003-4950-144X

Сурнина Зоя Васильевна, к.м.н., с.н.с. отдела патологии оптических сред глаза³. ORCID: 0000-001-5692-1800

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

²ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» Минобрнауки России, Москва

Автор для переписки: Ахмеджанова Луиза Талгатовна. E-mail: luiziana78@mail.ru

About authors

Akhmedzhanova Luiza T., PhD Med, associate professor at Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky¹. ORCID: 0000-0002-7384-6715

Zakharov Vladimir V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky¹

Drozdova Ekaterina A., PhD Med, neurologist, neuropsychologist-aphasiologist, head of Neurological Dept for Patients². ORCID: 0000-0002-3000-9933

Dzhukkaeva Sofya A., neurologist at University Clinical Hospital No. 3¹

Isaikin Alexei I., PhD Med, associate professor at Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky¹. ORCID: 0000-003-4950-144X

Sumina Zoya V., PhD Med, senior researcher at Dept of Pathology of the Optical Media of the Eye³. ORCID: 0000-001-5692-1800

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

²City Hospital No. 13 of the Avtozavodsky District of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

³Research Institute of Eye Diseases n.a. M. M. Krasnov, Moscow, Russia

Corresponding author: Akhmedzhanova Luiza T. E-mail: luiziana78@mail.ru

Для цитирования: Ахмеджанова Л.Т., Захаров В.В., Дроздова Е.А., Джуккаева С.А., Исайкин А.И., Воскресенская О.Н., Сурнина З.В. Синдром Гийена–Барре, ассоциированный с SARS-CoV-2 (анализ клинических случаев). *Медицинский алфавит*. 2023; (2): 22–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-22-28>

For citation: Akhmedzhanova L.T., Zakharov V.V., Drozdova E.A., Dzhukkaeva S.A., Isaikin A.I., Voskresenskaya O.N., Sumina Z.V. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 (analysis of clinical cases). *Medical alphabet*. 2023 (2): 22–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-22-28>



Особенности церебрального кровообращения у пациентов с хронической мигренью

А. С. Лобзина, Е. Г. Ключева, И. В. Чистова, Т. Г. Вставская, Л. М. Мирзаева, А. А. Зуев

Кафедра неврологии имени академика С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Актуальность дифференциальной диагностики и лечения первичных и вторичных головных болей остается важной проблемой для врачей разных специальностей. Мигрень является дезадаптирующим заболеванием, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения новых патогенетических механизмов, усовершенствования симптоматической терапии мигрени, а также разработки более эффективных немедикаментозных и медикаментозных методов профилактики приступов мигрени. Немаловажным является определение предикторов развития хронической мигрени, что позволит предотвратить трансформацию эпизодической мигрени в хроническую форму. Коллективом авторов проведено исследование с целью оценки степени нарушения кровообращения головного мозга у пациентов, страдающих хронической мигренью. Полученные результаты исследования позволяют усовершенствовать диагностику как хронической, так и эпизодической мигрени, уточнить патогенетические механизмы формирования приступов мигрени и предотвратить трансформацию в хроническую мигрень. Разработаны практические рекомендации, позволяющие улучшить эффективность проводимого симптоматического и профилактического лечения, что обеспечивает улучшение качества жизни пациентов. Данная статья будет полезна врачам – неврологам, альгологам, цефалгологам, терапевтам, врачам функциональной и лучевой диагностики и врачам других специальностей, как начинающим, так и с опытом работы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая мигрень, эпизодическая мигрень, краниовертебральные аномалии, сосудистые дисгемии, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of cerebral circulation in patients with chronic migraine

A. S. Lobzina, E. G. Klocheva, I. V. Chistova, T. G. Vstavskaja, L. M. Mirzaeva, A. A. Zuev

Department of Neurology n.a. academician S. N. Davidenkov of North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The relevance of differential diagnosis and treatment of primary and secondary headaches remains an important problem for physicians of various specialties. Migraine is a maladaptive disease, which necessitates further study of new pathogenetic mechanisms, symptomatic treatment improvement of migraine, as well as the development of more effective non-drug and drug methods for preventing migraine attacks. It is also important to determine the predictors of the chronic migraine development, which will prevent the episodic migraine transformation into a chronic form. The team of authors conducted a study to assess the degree of cerebral circulatory disorders in patients suffering from chronic migraine. The obtained results of the study made it possible to improve the diagnosis of both chronic and episodic migraine, to clarify the pathogenetic mechanisms of the formation of migraine attacks and the transformation possibility into chronic migraine. Practical recommendations have been developed to improve the effectiveness of ongoing symptomatic and preventive treatment, which improves patient's quality of life. This article will be useful for doctors – neurologists, algologists, cephalgologists, GPs, doctors of functional and radiation diagnostics and doctors of other specialties, both for beginners and with experience.

KEYWORDS: chronic migraine, episodic migraine, crani-vertebral anomalies, vascular dysgemia, magnetic resonance imaging, ultrasound diagnostics.

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

Введение

По международной классификации головной боли 2018 года (МКГБ-3, 2018) [12] «мигрень» относят к первичным генетически обусловленным головным болям. Мигрени подвержены преимущественно молодые женщины с такими личностными особенностями, как обидчивость, впечатлительность, ранимость, эмотивность, гиперответственность. Сам термин мигрень берет свое начало от французского *migraine*. В патогенетических механизмах формирования болевого приступа мигрени участвуют структуры тригемино-вазкулярной системы, коры, подкорковых структур, ствола мозга. Начало

изучения мигрени на молекулярном уровне было положено в 1993 году, когда ученым удалось идентифицировать ген семейной гемиплегической мигрени, расположенный на 19-й хромосоме [2]. Разработанные радиологические методы исследования (МРТ, функциональная МРТ, ПЭТ) позволяют выявить накопление железа в структурах антиноцицептивной системы у больных с мигренью [3]. Последующая центральная сенсбилизация, как следствие физиологической реакции базальных структур, приводит к хронизации процесса [4,13]. Наряду со структурными изменениями определяются и функциональные наруше-

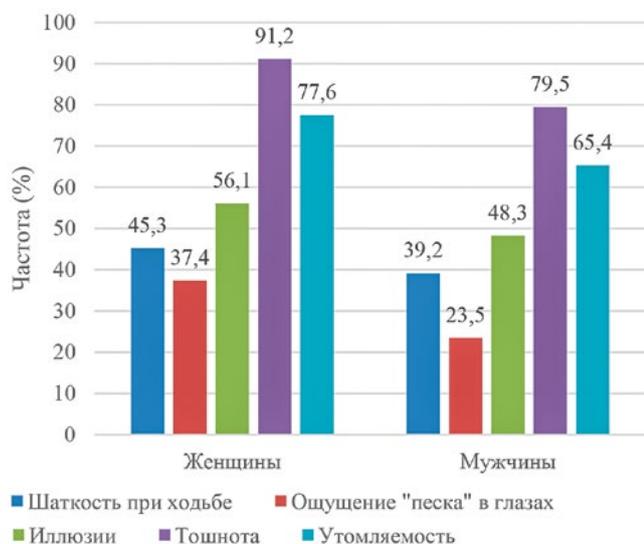


Рисунок 1. Основные жалобы пациентов на пике приступа

ния в корковых отделах, стволе головного мозга, болевых нейронных сетях. Нейровизуализационные методики доказывают прогрессирующий характер процесса, поражение белого вещества головного мозга у женщин с частыми приступами, риск инфаркта мозжечка у мужчин, страдающих мигренью [5]. Академиком С. Н. Давиденковым, основоположником нейрогенетики, установлена взаимосвязь мигрени с аномалиями краниовертебральной области и эпилепсией [10].

Несмотря на то, что тригемино-вазкулярная теория патогенеза мигрени является общепризнанной, остаются недостаточно изученными стигмы дизэмбриогенеза, нарушения ликвородинамики и взаимоотношения между артериальной и венозной системами церебрального кровотока [2]. Высокая частота, противоречивость представлений о роли системы кровообращения головного мозга, наличие сопутствующих ликвородинамических расстройств, краниовертебральных аномалий, сосудистых дисгемий в патогенезе этого заболевания, полиморфизм клинической картины хронической мигрени (ХМ) определили актуальность проведенного исследования [1].

Методы и материалы исследования

Обследовано 176 человек в возрасте от 18 до 62 лет (медиана 41,8; 36–46 лет), из них мужчин 18,2% (32 человека), женщин – 81,8% (144 человека).

Пациенты были разделены на две группы. Основная включала 129 пациентов, из них мужчин – 21 (16,3%), женщин – 108 (83,7%) с диагнозом «хроническая мигрень» (МКГБ-3, 2018). В группу контроля вошли 47 человек без установленного диагноза мигрень (11 мужчин [23,4%], 36 женщин [76,6%]). Пациенты с цереброваскулярной патологией, гипертонической болезнью, декомпенсированным церебральным атеросклерозом, онкологическими заболеваниями, аутоиммунными и демиелинизирующими заболеваниями, тяжелыми психическими расстройствами, нейродегенеративными заболеваниями и травмами головы не включались в исследование.

Всем пациентам обеих групп проводилось комплексное исследование: нейровизуализационное, ультразвуковое, классическое клиничко-неврологическое. На каждого пациента, включенного в исследование, заполнялась карта, уточнялись вопросы о провоцирующих факторах мигрени, приеме пероральных контрацептивов, нестероидных противовоспалительных препаратов и, что немаловажно, характеристиках самого болевого ощущения – его локализации, продолжительности, интенсивности (оценивалась во визуальной аналоговой шкале боли [ВАШ]). Пациенты каждой группы вели дневник головной боли, что позволило провести оценку эффективности проводимого лечения начиная с амбулаторного этапа, осуществить контроль течения заболевания и влияния на все аспекты качества жизни пациентов.

Из методов исследования использовались МРТ головы, МР – ангио- и флебография, дуплексное сканирование сосудов головы и шеи.

При нейровизуализации оценивались особенности краниовертебрального перехода, размер желудочковой системы, дисморфогенетические проявления, а также варианты строения артерий, вен и венозных синусов головного мозга.

При ультразвуковом исследовании церебральной гемодинамики оценивались количественные и качественные показатели.

Результаты исследования и их обсуждение

С помощью дневников головной боли была определена средняя частота дней с головной болью у пациентов основной группы, она составила $25,0 \pm 4,5$ дня в месяц, у пациентов контрольной группы – $2,0 \pm 2,0$ дня в месяц.

Наблюдение показало, что у женщин количество дней с головной болью было достоверно больше, чем у мужчин. В группе контроля у пациентов встречались единичные приступы головной боли, характерные для эпизодической головной боли напряженного типа (12,7%).

Самой распространенной жалобой была головная боль диффузного характера (в 65,9% случаев), реже – локализованная односторонняя (правосторонняя и левосторонняя).

По ВАШ интенсивность приступов головной боли в основной группе в среднем составляла $6,0 \pm 1,5$ балла (что расценивалось как умеренная головная боль), тогда как в контрольной группе соответствовала боли слабой интенсивности – $3,0 \pm 1,5$ балла. Среди жалоб, помимо головной боли, отмечались: головокружение, шаткость при ходьбе, чувство онемения лица, тошнота, рвота, зрительная аура, нарушение речи (моторная афазия), наличие пастозности лица в утренние часы (рис. 1).

При неврологическом обследовании пациентов основной группы в сопоставлении с контрольной группой выявлены: горизонтальный нистагм – 86,0% (111) против 28,9% (14) случаев, $p < 0,001$; симптом де Клейна – 83,7% (108) против 12,7% (7) случаев, $p < 0,001$, указывающий на затруднение венозного оттока из полости черепа у пациентов с хронической мигренью; пирамидная недостаточность – перекрестный «круциатный» синдром – 42,6% (55) против 21,3% (10) случаев, $p < 0,001$; реже

наблюдались симптомы поражения мозжечка (интенционный тремор, адиадохокинез, статическая и динамическая атаксия) (рис. 2).

Всем пациентам проводилось нейроортопедическое обследование с оценкой выраженности миофасциального синдрома в области шеи: 78,3% (101) случай при хронической мигрени в сравнении с группой контроля – 10,5% (5) случаев, $p < 0,001$, что является существенным симптомом при диагностике хронической мигрени.

Отмечены некоторые дисморфогенетические варианты развития сосудов артериального круга большого мозга (АКБМ) у пациентов с хронической мигренью. Варианты незамкнутого АКБМ выявлены в 77,5% (100) случаев. По данным УЗИ, выявлены варианты хода позвоночных артерий – с атипичным началом у 14,7% (19) пациентов, с асимметрией в диаметре – у 94,6% (122) пациентов. Согласно данным литературы, асимметрия диаметра позвоночных артерий с преобладанием гипоплазии правой позвоночной артерии наблюдается в 2 раза чаще, чем левой, и встречается у 10% здоровых людей в популяции. По результатам, МР-ангиографии гипоплазия позвоночных артерий выявлена у 109 (84,5%) больных, при этом правосторонняя гипоплазия артерии – у 45 (34,9%) больных (рис. 3), левосторонняя – у 30 (23,3%) больных, двусторонняя гипоплазия позвоночных артерий – у 53 (41,1%) больных.

Кроме того, определялась С-образная и S-образная извитость позвоночных артерий у 59 (45,7%) больных, чаще всего локализованная в сегментах V3 и V4. Данные дуплексного сканирования сосудов головы и шеи были сопоставимы с результатами ангиографии. На МР-ангиографии задняя трифуркация была выявлена у 21 (16,3%) больного. Передняя трифуркация выявлена у 7 (5,4%) пациентов. В общей популяции частота данной патологии отмечается у 5–12% людей, что соотносится с результатами нашего исследования. Среди вариантов развития артериального круга большого мозга у больных с хронической мигренью преобладала двусторонняя гипоплазия позвоночных артерий. Редкий вариант развития артериальных сосудов – гипоплазия задней мозговой артерии, которая была обнаружена у 3 (2,3%) пациентов основной группы исследования.

Результаты МРТ головного мозга у пациентов основной группы подтвердили наличие мальформации Киари 0–1-го типа (МК) у 71 (55,0%) пациента в сравнении с группой контроля – 7 (14,9%) пациентов; $p < 0,001$. Анализ данных неврологического статуса у больных хронической мигренью в сопоставлении с результатами МРТ головного мозга позволил выделить важный клинический признак. У пациентов с хронической мигренью при выявлении МК в неврологическом статусе определялся в 43,7% (31) случаев перекрестный («круциатный») синдром, который является патогномичным признаком, указывающим на вовлечение структур задней черепной ямки.

Согласно данным МРТ, у больных основной группы, помимо МК, выявлялись дистрофические изменения в веществе головного мозга: единичные сосудистые очаги –

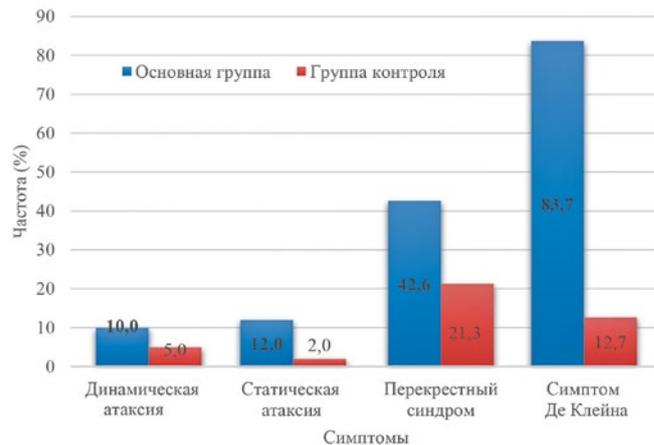


Рисунок 2. Главные неврологические симптомы основной и контрольной групп

у 34 (26,4%) пациентов, расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робена – у 14 (10,6%) пациентов, расширение (минимальное или умеренное) субарахноидальных пространств – у 42 (32,6%) пациентов.

Результаты МР-флебографии позволили определить у 122 (94,6%) больных с хронической мигренью варианты строения венозной интракраниальной системы (рис. 4), из них гипоплазия сигмовидных и поперечных синусов преимущественно двусторонней локализации выявлена у 55 (45,1%) больных, гипоплазия правосторонних венозных синусов – у 26 (21,3%) больных, в ряде случаев наблюдалась ипсилатеральная гипоплазия внутренней яремной вены – у 16 (13,1%) больных.

На МР-флебографии наблюдалось расширение коллатеральных вен, расширение вен подзатылочного венозного сплетения, что нами было расценено как компенсаторное формирование дополнительных путей оттока.

Важно отметить, что указанные признаки недостаточности венозного кровообращения у больных основной группы были выявлены при исследовании венозного кровотока в динамике с помощью ультразвукового дуплексного сканирования сосудов. По данным УЗИ, признаки венозной дисциркуляции выявлены у 108 (83,7%) больных основной группы.

Оценка динамики неврологического состояния, анализ данных из дневника головной боли проводились повторно после курса лечения (венотонизирующие препараты, трициклические антидепрессанты, селективные

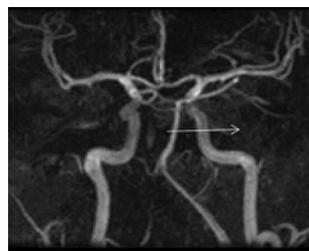


Рисунок 3. МР – ангиография пациентки А. 40 лет. Гипоплазия правой позвоночной артерии (обозначено стрелкой)



Рисунок 4. МР-флебография пациентки Г. 39 лет. Коронарная проекция. Гипоплазия поперечного синуса и яремной вены слева (обозначены стрелками)

ингибиторы обратного захвата серотонина, антиконвульсанты, нейрометаболическая терапия ноотропными и вазоактивными препаратами), что в целом позволило достоверно анализировать результаты проведенной терапии.

Необходимо отметить, что дополнительное назначение препаратов из группы миорелаксантов приводило к снижению выраженности миофасциального и болевого синдромов.

Полученные результаты исследований позволили уточнить механизмы патогенеза хронической мигрени, выявить ведущую роль сосудистых факторов (артериальных и венозных), которые необходимо учитывать наряду со стандартом симптоматического и профилактического лечения (триптаны, бета-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, противосудорожные средства, антидепрессанты, моноклональные антитела, миорелаксанты, вазоактивные препараты) для достижения лучшего качества жизни пациентов с хронической мигренью.

Список литературы / References

1. Лобзина А. С. Комплексная оценка нарушений церебрального (артериально-венозного) кровообращения у пациентов с хронической мигренью (автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.01.11, Лобзина Анастасия Сергеевна). СПб., 2019. 24 с.
Comprehensive assessment of disorders of the cerebral (arterial-venous) circulation in patients with chronic migraine (Author's abstract of thesis ... PhD of the medical sciences: 14.01.11, Lobzina Anastasia Sergeevna). SPb., 2019. 24 p. (In Russ.)
2. Артеменко А. Р. Оценка возбудимости зрительной и моторной коры у больных с хронической мигренью по данным ТМС. А. Р. Артеменко, А. Л. Куренков, С. С. Никитин. Тезисы Межрегиональной научно-практической конференции («Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема»). Россия, Смоленск, 2009. С. 147–149.
Artemenko A. R. Assessment of the excitability of the visual and motor cortex in patients with chronic migraine according to TMS. A. R. Artemenko, A. L. Kurenkov, S. S. Nikitin. Abstracts of the Interregional Scientific and Practical Conference 'Headache – an actual interdisciplinary problem'. Russia, Smolensk, 2009, pp. 147–149.
3. Куц Н. В. Венозная церебральная дистемия. Н. В. Куц, М. М. Одинак, Г. Ф. Семин [и др.]. Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2007. Вып. 1 (17). С. 22–27.
Kuts N. V. Venous cerebral dystemia. N. V. Kuts, M. M. Odinak, G. F. Semin [et al.]. Bull. of Rus. Military-Med. Acad. 2007. Issue. 1 (17). pp. 22–27.
4. Корешкина М. И. Современные методы нейровизуализации и профилактическое лечение мигрени. Корешкина М. И. Неврол и психиатр. 2011, 111 (9/2): 25–31.

- Koreshkina M. I. Modern methods of neuroimaging and preventive treatment of migraine. Koreshkina M. I. *Neurol and psychiatrist*. 2011, 111 (9/2): 25–31.
5. Куц Н. В. Венозная церебральная дисциркуляция и ее роль в формировании хронической ишемии мозга (клинико-доплерографическое исследование): (автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Куц Наталья Васильевна). СПб., 2006. 15 с.
Kuts N. V. Venous cerebral dyscirculation and its role in the formation of chronic cerebral ischemia (clinical and Doppler study): (Author's abstract of the thesis. PhD of Medical Sciences: 14.00.13, Kuts Natalya Vasilievna.). St. Petersburg, 2006. 15 p.
 6. Азимова Ю. Э., Амелин А. В., Алферова В. В., Артеменко А. Р. и др. Клинические рекомендации «Мигрень». Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022; 122 (1–3): 4–36.
Azimova Yu. E., Amelin A. V., Alferova V. V., Artemenko A. R. etc. Clinical recommendations 'Migraine'. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S. S. Korsakov*. 2022; 122 (1–3): 4–36.
 7. Латышева В. Я. Клинико-томографические соотношения при синдроме Арнольда-Киари. В. Я. Латышева, М. В. Олизарович, А. Е. Филюстин [и др.]. Междунар. неврол. журн. 2011. № 7 (45). С. 1–8.
Latysheva V. Ya. Clinical and tomographic correlations in Arnold-Chiari syndrome. V. Ya. Latysheva, M. V. Olizarovich, A. E. Filyustin [et al.]. *International Neurol. Magazine*, 2011. No. 7 (45). pp. 1–8.
 8. Лобзин С. В. Вертеброгенные цереброваскулярные расстройства (клинико-патогенетические варианты и дифференцированная терапия): (автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13, Лобзин Сергей Владимирович). СПб., 2000. 45 с.
Lobzin S. V. Vertebrogenic cerebrovascular disorders (clinical and pathogenetic variants and differentiated therapy): (author's abstract of the thesis. ... Doctor of Medical Sciences: 14.00.13, Lobzin Sergey Vladimirovich.). SPb., 2000. 45 p.
 9. Лобзин С. В. Комплексная диагностика очаговых поражений головного мозга у больных цереброваскулярными заболеваниями: (автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 Лобзин Сергей Владимирович). СПб., 1992. С. 1–16.
Lobzin S. V. Comprehensive diagnosis of focal lesions of the brain in patients with cerebrovascular diseases: (Abstract of the thesis ... Candidate of Medical Sciences: 14.00.13, Lobzin Sergey Vladimirovich). SPb., 1992. P. 1–16.
 10. Арутюнов Н. В. Особенности ликворооттока на верхнешейном уровне в норме и у больных с мальформацией Киари I. Н. В. Арутюнов, В. Н. Корниенко, А. А. Реутов [и др.]. Вестн. рентгенологии и радиологии. 2009. № 4/6. С. 37–42.
Arutyunov N. V. Features of CSF drainage at the upper cervical level in normal conditions and in patients with Chiari malformation I. N. V. Arutyunov, V. N. Kornienko, A. A. Reutov [et al.]. *Bull. Radiology and Radiology*. 2009. No. 4/6. pp. 37–42.
 11. Давиденков С. Н. Клинические лекции по нервным болезням (избранные лекции). С. Н. Давиденкова. Л.: МЕДгиз. 1952. С. 217–234.
Davidenkov S. N. Clinical lectures on nervous diseases (selected lectures). S. N. Davidenkov. L.: MEDgiz. 1952, pp. 217–234.
 12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan; 38 (1): 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
 13. Su M, Yu S. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Mol Pain*. 2018 Jan–Dec; 14: 1744806918767697. DOI: 10.1177/1744806918767697. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29642749; PMCID: PMC5900816.

Статья поступила / Received 23.01.23

Получена после рецензирования / Revised 27.01.23

Принята к публикации / Accepted 28.01.23

Сведения об авторах

Лобзина Анастасия Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры, врач-невролог неврологического отделения № 1 (12–2) Больницы им. Петра Великого, врач-цефалголог. ORCID: 0000-0001-9048-6822

Ключева Елена Георгиевна, д.м.н., проф., проф. кафедры, врач-невролог. ORCID: 0000-0001-6814-0454

Чистова Инга Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, врач-невролог неврологического отделения № 1 (12–2) Больницы им. Петра Великого. ORCID: 0000-0003-3307-0083

Вставская Татьяна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры, зав. неврологическим отделением № 1 (12–2) Больницы им. Петра Великого.

Мирзаева Людмила Мухтаровна, к.м.н., ассистент кафедры, врач-психиатр Больницы им. Петра Великого. ORCID: 0000-0001-9392-1789

Зуев Андрей Александрович, к.м.н., доцент, доцент кафедры, зав. учебной частью кафедры. ORCID: 0000-0002-6163-5718

Кафедра неврологии имени академика С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Лобзина Анастасия Сергеевна.
E-mail: bellissimabelladonna@yandex

Для цитирования: Лобзина А. С., Ключева Е. Г., Чистова И. В., Вставская Т. Г., Мирзаева Л. М., Зуев А. А. Особенности церебрального кровообращения у пациентов с хронической мигренью. *Медицинский алфавит*. 2023; [2]: 29–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-29-32>

About authors

Lobzina Anastasia S., PhD Med, assistant professor at Dept, neurologist at Neurological Dept No. 1 (12–2) of the Peter the Great Hospital, cephalgologist. ORCID: 0000-0001-9048-6822

Klocheva Elena G., DM Sci (habil.), professor at Dept., neurologist. ORCID: 0000-0001-6814-0454

Chistova Inga V., PhD Med, assistant professor at Dept, neurologist at Neurological Dept No. 1 (12–2) of the Peter the Great Hospital. ORCID: 0000-0003-3307-0083

Vstavskaya Tatyana G., PhD Med, associate professor at Dept, head of Neurological Dept No. 1 (12–2) of the Peter the Great Hospital. ORCID: 0000-0001-7352-3695

Mirzaeva Lyudmila M., PhD Med, assistant professor at Dept, psychiatrist at Peter the Great Hospital. ORCID: 0000-0001-9392-1789

Zuev Andrey A., PhD Med, associate professor at Dept, head of Educational Part of Dept. ORCID: 0000-0002-6163-5718

Department of Neurology n.a. academician S. N. Davidenkov of North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Lobzina Anastasia S. E-mail: bellissimabelladonna@yandex

For citation: Lobzina A. S., Klocheva E. G., Chistova I. V., Vstavskaya T. G., Mirzaeva L. M., Zuev A. A. Features of cerebral circulation in patients with chronic migraine. *Medical alphabet*. 2023 [2]: 29–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-29-32>



Патогенетические и прогностические аспекты участия интерлейкина-1-альфа в воспалительных реакциях при геморрагическом инсульте

Т. А. Слюсарь¹, Г. С. Джулай¹, О. А. Погорельцева²

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, г. Тверь

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр „Лечебно-реабилитационный центр“» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выяснить патогенетическое и прогностическое значение нарушений содержания интерлейкина-1-альфа (ИЛ-1α) в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных в остром периоде геморрагического инсульта (ГИ).

Материалы и методы. У 100 больных ГИ (50 мужчин и 50 женщин в возрасте $58,25 \pm 12,43$ года) проведен мониторинг уровня ИЛ-1α в сыворотке крови и ЦСЖ в 1-е, 3-и и 10-е сутки заболевания методом иммуноферментного анализа с набором реагентов фирмы «Цитокин» (СПб).

Результаты. С первых суток инсульта содержание ИЛ-1α в сыворотке крови и ЦСЖ в 25–30 раз превышает уровень здоровых лиц, достигает пиковых значений на 3-и сутки и незначительно снижается к 10-м суткам болезни.

Заключение. Патогенетическое значение повышения содержания ИЛ-1α в остром периоде ГИ определяется его участием в реакциях локального и системного воспаления, сопровождающего поражение головного мозга. Уровень ИЛ-1α может служить ранним маркером риска летального исхода у больных с геморрагическим инсультом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: геморрагический инсульт, интерлейкин-1α, цитокины, цереброспинальная жидкость.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Pathogenetic and prognostic aspects of interleukin-1-alfa involvement in inflammatory reactions in hemorrhagic stroke

T. A. Slyusar¹, G. S. Dzhulai¹, O. A. Pogoreltseva²

¹Tver State Medical University, Tver, Russia

²National Medical Research Centre 'Treatment and Rehabilitation Centre', Moscow, Russia

SUMMARY

Aim of the study. To reveal the pathogenetic and prognostic significance of disturbances in the content of interleukin-1-alpha (IL-1α) in the blood serum and cerebrospinal fluid (CSF) of patients in the acute period of hemorrhagic stroke (HI).

Materials and methods. In 100 patients with HI (50 men and 50 women aged 58.25 ± 12.43 years), the level of IL-1α in blood serum and CSF was monitored on the 1st, 3rd and 10th days of the disease by enzyme immunoassay with a set of reagents from Cytokine (St. Petersburg, Russia).

Results. From the first day of stroke the content of IL-1α in blood serum and CSF is 25–30 times higher than the level of healthy individuals, reaches peak values on the third day and slightly decreases by the tenth day of illness.

Conclusions. The pathogenetic significance of an increase in the content of IL-1α in the acute period of hemorrhagic stroke is determined by its participation in the reactions of local and systemic inflammation that accompanies brain damage. The level of IL-1α can serve as an early marker of the risk of death in patients with GI.

KEYWORDS: hemorrhagic stroke, interleukin-1-alpha, cytokines, cerebrospinal fluid.

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

Введение

Прогресс современной неврологии и нейрохирургии как в теоретическом, так и в технологическом отношении во многом способствовал совершенствованию подходов к ведению больных геморрагическим и ишемическим инсультом и соответственно к улучшению прогноза на выживание и реабилитацию больных. Международная практика в отношении стратегии и тактики ведения больных инсультом достаточно отработана и закреплена в соответствующих рекомендациях и нормативных документах [1–6]. Тем не менее по-прежнему актуальным остается аспект проблемы, связанный с патогенетическими механизмами течения инсульта, а также возможностями прогнозирования исхода.

Подход к решению данного вопроса может идти через поиск механизмов, оказывающих влияние на развитие поражения ткани мозга и всего комплекса патогенетических и саногенных реакций организма в ответ на инсульт [7–11]. С этой точки зрения, одним из еще недостаточно изученных аспектов проблемы геморрагического инсульта (ГИ) является патогенетическое и прогностическое значение провоспалительных цитокинов, участвующих в реализации локального воспаления мозговой ткани [12, 13]. Провоспалительный цитокин интерлейкин-1-альфа (ИЛ-1α) играет немаловажную роль в патогенезе ишемического инсульта и в образовании инфаркта мозга, вызывая локальное воспаление [14–19]. Уровень ИЛ-1 как в сыворотке крови, так и в цереброспинальной жидкости

Содержание интерлейкина-1а у больных с разными вариантами и тяжестью геморрагического инсульта в динамике острого периода заболевания

Сроки мониторинга, сутки	Содержание ИЛ-1а у больных ГИ									
	Паренхиматозный			Субарахноидальное кровоизлияние			Оболочечно-паренхиматозный			P ₁
	Среднетяжелый	Тяжелый	p	Среднетяжелый	Тяжелый	p	Среднетяжелый	Тяжелый	p	
Уровень ИЛ-1а в сыворотке крови (пг/мл)										
1-е	685,63 ± 240,36	863,79 ± 189,25	0,001	701,07 ± 242,96	793,47 ± 106,22	0,312	659,49 ± 158,01	804,09 ± 156,65	0,104	0,758
3-и	753,03 ± 243,46	949,24 ± 252,93	0,016	716,60 ± 245,18	812,38 ± 83,64	0,484	835,46 ± 166,19	877,26 ± 154,71	0,533	0,247
10-е	710,95 ± 229,49	867,18 ± 182,34	0,057	707,39 ± 319,67	623,95 ± 373,46	0,697	757,58 ± 215,53	895,48 ± 196,51	0,602	0,121
Уровень ИЛ-1а в ЦСЖ (пг/мл)										
1-е	310,89 ± 172,88	453,26 ± 240,01	0,005	352,51 ± 167,12	271,37 ± 124,37	0,586	386,77 ± 86,23	416,73 ± 213,01	0,767	0,481
3-и	314,27 ± 181,76	450,31 ± 215,84	0,009	353,70 ± 167,16	284,74 ± 144,55	0,586	362,21 ± 72,13	435,24 ± 176,51	0,717	0,296
10-е	276,02 ± 146,77	357,43 ± 156,82	0,110	313,39 ± 163,69	196,39 ± 92,04	0,392	376,51 ± 200,26	329,59 ± 35,26	0,690	0,250
n ₁ /n ₂	35/35/34	33/18/10		11/11/11	3/3/3		5/5/5	13/11/5		

Примечания: p – статистическая значимость различий по тяжести течения ГИ по критерию Манна–Уитни; p₁ – статистическая значимость различий между вариантами ГИ по критерию Краскела–Уоллиса; n, n₁ и n₂ – число больных ГИ, выживших соответственно на 1-е, 3-и и 10-е сутки ГИ.

зависит от подтипа ишемического инсульта и коррелирует со степенью тяжести инсульта. При кардиогенном эмболическом инсульте уровень ИЛ-1 выше, чем при атеротромботическом и лакунарном инсульте [20–23].

В этой связи представляется весьма актуальным исследование роли интерлейкина-1а в патогенезе острого периода ГИ как одного из основных воспалительных и пирогенных агентов.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось выяснение патогенетического и прогностического значения нарушений содержания ИЛ-1а в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных в остром периоде ГИ.

Материалы и методы исследования

У 100 больных ГИ (50 мужчин и 50 женщин в возрасте 58,25 ± 12,43 года), получавших консервативное лечение, проведен мониторинг уровня ИЛ-1а в 1-е, 3-и и 10-е сутки заболевания одновременно в сыворотке крови и ЦСЖ методом иммуноферментного анализа с набором реагентов фирмы «Цитокин» (СПб).

Критериями включения в исследование было наличие у пациентов, госпитализированных в 1-е сутки от начала заболевания, клинических проявлений ГИ, верифицированного данными компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. При наступлении летального исхода наличие ГИ было подтверждено данными аутопсии.

Критериями исключения из исследования служили наличие в анамнезе пациентов черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, опухолевого процесса, нейродегенеративных и хронических воспалительных заболеваний внутренних органов в активной фазе, а также ишемический характер переносимого инсульта.

Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.0. Описательная статистика использовалась для определения среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Для определения нор-

мальности распределения использовали тест Шапиро–Уилка. Для совокупностей, подчиняющихся нормальному распределению, достоверность оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Если совокупности не подчинялись нормальному распределению, применяли U-критерий Манна–Уитни. Связь параметров изучали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена. С учетом характера и распределения переменной использовали однофакторный дисперсионный анализ, критерий Краскела–Уоллиса. Результаты считали достоверными при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Мониторинг содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1а в сыворотке крови и ЦСЖ больных с разными вариантами ГИ показал (табл. 1), что его содержание в крови уже в 1-е сутки ГИ многократно возросло сравнительно со здоровыми лицами (26,0 ± 8,0 пг/мл, p < 0,001), достигало пика к 3-м суткам болезни, а к 10-м снижалось сравнительно с показателями у больных как в 1-е, так и в 3-и сутки заболевания. Содержание ИЛ-1а в ЦСЖ было максимальным уже в 1-е сутки инсульта, практически сохранялось на этом уровне до 3-х суток (p > 0,500), а к 10-м обнаруживалось его достоверное снижение как сравнительно с 1-ми, так и 3-ми сутками течения ГИ (соответственно p = 0,003 и p < 0,001). Скачок уровня ИЛ-1а в ЦСЖ у больных ГИ в математическом отношении также соответствовал одному порядку значений, составляя 15–20-кратное увеличение сравнительно с уровнем здоровых лиц (18,2 ± 5,0 пг/мл, p < 0,001). Содержание ИЛ-1а в крови и ЦСЖ было достоверно наиболее высоким у пациентов с тяжелым течением паренхиматозного варианта ГИ. Наименее высокий уровень ИЛ-1а регистрировался у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК).

При тяжелом ГИ с обширным поражением мозга уровень цитокина в крови и ЦСЖ был существенно выше в 1-е и 3-и сутки сравнительно со среднетяжелым течением заболевания, а характерное его снижение к 10-м суткам болезни отмечалось на более высоких значениях, чем в целом по группе

Содержание интерлейкина-1а у больных геморрагическим инсультом в динамике острого периода в зависимости от основных неврологических синдромов и симптомов

Основные неврологические синдромы и симптомы	Уровень ИЛ-1а в биологических жидкостях больных ГИ (пг/мл)								
	1-е сутки			3-и сутки			10-е сутки		
	Кровь	ЦСЖ	n	Кровь	ЦСЖ	n	Кровь	ЦСЖ	n
Общемозговой	771,9 ± 222,4	379,3 ± 213,1	82	819,12 ± 246,0	359,7 ± 190,6	66	748,8 ± 236,7	291,4 ± 141,8	54
Менингеальный	764,9 ± 221,5	381,6 ± 200,7	84	829,0 ± 229,3	371,2 ± 187,3	76	763,1 ± 237,2	309,4 ± 150,8	62
Судорожный горметонический	717,5 ± 398,6 820,9 ± 139,1	460,4 ± 423,3 315,9 ± 159,6	3 11	632,6 ± 524,6 799,1 ± 142,0	642,2 ± 446,8 339,2 ± 167,7	2 7	260,1 780,0 ± 77,0	184,8 259,2 ± 53,8	1 6
Дислокационный	848,9 ± 203,7	470,5 ± 242,0	31	969,6 ± 294,9	494,4 ± 227,7	14	808,0 ± 160,8	325,1 ± 58,0	6
Вегетативный анизокория	768,4 ± 234,9 841,4 ± 199,6	365,8 ± 211,7 475,9 ± 247,1	72 29	806,2 ± 253,3 923,5 ± 271,7	354,4 ± 185,9 469,7 ± 234,5	60 15	718,3 ± 244,5 791,1 ± 113,9	288,3 ± 152,8 326,6 ± 121,6	49 9
Глазодвигательный парез взора	794,5 ± 237,0	394,7 ± 207,2	36	878,4 ± 238,4	393,7 ± 161,9	31	788,1 ± 245,3	334,2 ± 122,4	21
гемипарез	775,7 ± 216,4	414,0 ± 195,5	23	898,1 ± 243,7	411,0 ± 156,7	22	781,8 ± 271,0	358,1 ± 127,3	16
нарушения конвергенции	740,8 ± 216,6	321,1 ± 163,8	50	776,7 ± 219,1	320,3 ± 150,2	46	740,0 ± 218,8	290,1 ± 159,7	42
Бульбарный	820,04 ± 183,4	466,94 ± 194,1	22	850,9 ± 150,2	393,4 ± 198,1	16	798,9 ± 212,9	315,8 ± 115,3	9
Поражение внутренней капсулы парез	725,8 ± 204,7	309,5 ± 138,8	42	827,5 ± 278,4	304,9 ± 118,7	40	778,8 ± 254,0	279,3 ± 140,6	34
плегии	841,8 ± 240,9	501,4 ± 245,9	36	864,4 ± 193,6	549,5 ± 224,8	21	685,2 ± 178,0	419,1 ± 153,4	12
диссоциация рефлексов по продольной оси тела	762,4 ± 220,8	383,3 ± 208,0	89	815,6 ± 237,8	362,3 ± 188,8	75	742,9 ± 231,9	297,3 ± 142,0	61
носогубная асимметрия	766,1 ± 219,9	380,1 ± 209,6	92	822,3 ± 240,1	366,3 ± 189,4	75	747,5 ± 235,7	297,8 ± 149,1	60
девиация языка	762,5 ± 204,1	387,2 ± 205,6	82	831,6 ± 238,8	373,7 ± 195,0	69	751,0 ± 236,5	303,9 ± 154,5	54
Чувствительные расстройства (гемипарестезия)	721,8 ± 211,1	332,7 ± 169,9	59	804,2 ± 255,2	321,1 ± 151,9	56	738,9 ± 241,3	283,3 ± 129,2	50
Координационные расстройства	732,3 ± 203,8	356,3 ± 184,1	70	811,8 ± 230,1	351,0 ± 168,6	68	740,6 ± 229,0	306,0 ± 150,7	59
Нарушения высших мозговых функций афазия и дисфазия	801,5 ± 214,1 765,8 ± 176,8	419,5 ± 195,6 394,0 ± 230,0	64 11	853,0 ± 198,9 773,0 ± 204,7	403,6 ± 177,2 363,0 ± 207,5	50 9	771,4 ± 221,1 752,2 ± 218,5	339,1 ± 140,3 322,5 ± 196,5	37 9
нарушение схемы тела									

Примечание: выделенные жирным шрифтом уровни ИЛ-1а превышают значение 75-го перцентиля, цветом – 50-го перцентиля (Me).

больных инсультом. Коэффициент корреляции Спирмена выявил умеренную зависимость между тяжестью ГИ и содержанием ИЛ-1а в крови и ЦСЖ ($r = 0,390$; $p < 0,001$).

Эта же тенденция прослеживается и при анализе уровня ИЛ-1а в крови и ЦСЖ в зависимости от степени нарушения сознания больных и глубины мозговой комы. У пациентов с глубокой комой (≤ 7 баллов по шкале Глазго) уровень ИЛ-1а как в сыворотке крови ($845,26 \pm 252,52$ пг/мл), так и ЦСЖ ($498,05 \pm 249,57$ пг/мл) был достоверно выше ($p < 0,010$) сравнительно с пациентами, находящимися в сопоре (8–11 баллов, соответственно $764,84 \pm 161,00$ и $372,97 \pm 177,42$ пг/мл) и состоянии оглушения (≥ 12 баллов, соответственно $675,98 \pm 249,23$ и $265,57 \pm 120,57$ пг/мл). При этом сохраняется закономерное нарастание уровня цитокина в биологических жидкостях к 3-м суткам ГИ и его снижение – к 10-м. Половых и возрастных различий уровня ИЛ-1а в крови и ЦСЖ у больных ГИ не отмечено.

Изучение взаимосвязи уровня ИЛ-1а с основными неврологическими синдромами и симптомами, характеризующими объем и локализацию поражения головного мозга при ГИ, демонстрирует в 1-е сутки его течения наиболее высокое содержание цитокина в крови и ЦСЖ при наличии поражения внутренней капсулы с развитием гемиплегии, дислокационного синдрома, появлении горметонических судорог, анизокории, нарушения высших мозговых функций в виде афазии и дисфазии, нарушения схемы тела. В конечном итоге указанные синдромы в основном и определяют тяжесть поражения мозга и прогноз на выживание больных (табл. 2).

Еще более очевидно данная закономерность прослеживается при сопоставлении содержания ИЛ-1а у тех больных ГИ, которые умерли в острый период вследствие, как правило, обширного поражения мозга, и тех, кто пережил этот срок (табл. 3). Соответственно и прогностическое значение скачка ИЛ-1а как в крови, так и в ЦСЖ отражает прежде всего закономерности, связанные с объемом повреждения вещества мозга.

Таблица 3

Показатели мониторинга уровня интерлейкина-1а в крови и цереброспинальной жидкости больных геморрагическим инсультом в зависимости от исхода острого периода заболевания

Сроки мониторинга	Категории больных ГИ				P
	n	Умершие в остром периоде ГИ (10 суток)	n	Пережившие острый период ГИ (10 суток)	
Уровень ИЛ-1а в сыворотке крови (пг/мл)					
1-е сутки	32	879,57 ± 185,07	68	708,81 ± 214,64	< 0,0001
3-и сутки	15	1010,42 ± 235,20	68	771,07 ± 218,52	< 0,0001
10-е сутки	0	-	68	746,51 ± 245,57	-
Уровень ИЛ-1а в ЦСЖ (пг/мл)					
1-е сутки	32	481,58 ± 243,12	68	330,46 ± 164,83	0,0020
3-и сутки	15	518,76 ± 218,17	68	334,57 ± 164,64	0,0020
10-е сутки	0	-	68	301,85 ± 149,75	-

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами больных ГИ по критерию Манна-Уитни; n – число больных с учетом летальности в остром периоде ГИ.

Для изучения и детализации прогностического значения уровня ИЛ-1 α проведена оценка риска наступления возможных исходов ГИ с учетом уровня цитокина в 1-е сутки заболевания. Соответственно относительный риск летального исхода у больных ГИ с уровнем ИЛ-1 α , превышающим значение медианы в 1-е сутки болезни (3761 пг/мл), в 2,3 раза выше, чем у пациентов с более низким содержанием цитокина в сыворотке крови. В случаях же превышения уровня ИЛ-1 α в сыворотке крови в 950 пг/мл (свыше 75-й перцентили), смерть от ГИ и его осложнений наступает у 81 % больных.

Заключение

Проведенный мониторинг содержания ИЛ-1 α в сыворотке крови и ЦСЖ больных ГИ и сопоставление с клиническими характеристиками течения инсульта позволяет отметить ряд особенностей цитокинового дисбаланса в остром периоде заболевания. Независимо от варианта течения ГИ, в 1-е сутки заболевания в сыворотке крови и ЦСЖ содержание ИЛ-1 α в 25–30 раз превышает уровень здоровых лиц и достигает пиковых значений на 3-и сутки заболевания, к 10-м суткам ГИ уровень цитокина в биологических жидкостях снижается, оставаясь выше нормальных значений на математический порядок. При этом отмечается прямая зависимость уровня ИЛ-1 α от объема поражения головного мозга. Скачок содержания данного цитокина определяется его патогенетической ролью участника локального и системного воспаления, сопровождающего поражение головного мозга. При этом негативное прогностическое значение ИЛ-1 α в качестве маркера риска летального исхода ассоциировано с активирующим влиянием на выраженность воспалительного процесса в организме.

Список литературы / References

1. Сулина З. А., Гулевская Т. С., Максимова М. Ю., Моргунов В. А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М., 2016. 536 с. Suslina Z. A., Gulevskaya T. S., Maksimova M. Yu., Morgunov V. A. Disorders of cerebral circulation diagnosis, treatment, prevention. M., 2016. 536 p.
2. Пирадов М. А., Танашян М. М., Максимова М. Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. М., 2018. 360 с. Piradov M. A., Tanashyan M. M., Maksimova M. Yu. Stroke: modern diagnostic and treatment technologies. M., 2018. 360 p.
3. Стаховская Л. В., Котов С. В. Инсульт. 2-е изд., доп и перераб. М., 2018. 488 с. Stakhovskaya L. V., Kotov S. V. Stroke. 2nd ed., additional and revised. M., 2018. 488 p.

4. Пирадов М. А., Максимова М. Ю., Танашян М. М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. М., 2019. 272 с. Piradov M. A., Maksimova M. Yu., Tanashyan M. M. Stroke: Step by step instructions. A guide for doctors. M., 2019. 272 p.
5. Стаховская Л. В. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. М., 2017. Stakhovskaya L. V. Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. M., 2017.
6. Ringleb P. A. Recommendations for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks of the European Stroke Organization. M., 2008. 104 p.
7. 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. The Doctor. 2012; 7: 24–28.
8. Cordonnier C., Al-Shahi Salman R., Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: Systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. Brain. 2007. 130. 1988–2003.
9. Rincon F., Mayer S. A. Clinical review. Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Crit. Care. 2008. 12 (6). 237–240.
10. Krishnamoorthy T., Fiorelli M. MR detection of intracranial hemorrhage. Magnetic Resonance Imaging in ischemic stroke. Berlin, 2006. 161–169.
11. Takizawa T. Inflammatory cytokines cascade released by leukocytes in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. Neurol. Res. 2001. 23. 7. 724–730.
12. Nam D. H. Expression of interleukin-1 beta in lipopolysaccharide stimulated monocytes derived from patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is correlated with cerebral vasospasm. Neurosci. Lett. 2001. 312. 1. 41–44.
13. Аракелян А. Циркулирующие иммунные комплексы при ишемическом и геморрагическом инсультах. Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова: Прил. («Инсульт»). 2003. 8. 44–47. Arakelyan A. Circulating immune complexes in ischemic and hemorrhagic strokes. Journal. Neurol. and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov: App. 'Stroke'. 2003. 8. 44–47.
14. Жадов Г. Н., Герасимова М. М. Роль интерлейкина 1-а в патогенезе острого периода ишемического инсульта. Неврологический вестник. 2005. Т. XXXVII. № 1–2. 18–21. Zhdanov G. N., Gerasimova M. M. The role of interleukin 1-a in the pathogenesis of the acute period of ischemic stroke. Neurological Bulletin. 2005. Vol. XXXVII. 1–2. 18–21.
15. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. Пер. с англ. М., 2006. 315 с. Rabson A., Royt A., Delves P. Fundamentals of medical immunology. Per. from English. M., 2006. 315 p.
16. Максимова М. Ю., Комелькова Л. В., Охтова Ф. Р. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. 2. 15–19. Maksimova M. Yu., Komelkova L. V., Okhtova F. R. Factors of intercellular interaction in ischemic stroke. Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov. 2014. 2. 15–19.
17. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб, 2008. 552 с. Ketlinsky S. A., Simbircev A. S. Cytokines. St. Petersburg. 2008. 552 p.
18. Kimura H. Cytotoxicity of cytokines in cerebral microvascular endothelial cell. Brain Res. 2003. 990. 1–2. 148–156.
19. Hendryk S., Jarzab B., Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. Neurol. Endocrinol. Lett. 2004. 25. 1–2. 141–147.
20. Kwang K. Y., Jeon B. C. Cytokines levels in cerebrospinal fluid and delayed ischemic deficits in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J. Korean Med. Sci. 2001. 16. 6. 774–780.
21. Licata G., Tuhtalomo A., Raimondo DD. et al. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke. Thromb. Haemost. 2009. 101 (5). 929–937.
22. Rodríguez-Yáñez M., Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia. Curr Opin Neurol. 2008. 21 (3). 353–357.
23. Maximova M. Ju., Komelkova L. V., Okhtova F. R. Immunodeficit change in ischemic stroke. Allergology and Immunology. XX World Congress on immunopathology, respiratory allergy & Astma. New York. 2014.

Статья поступила / Received 25.12.22
Получена после рецензирования / Revised 18.01.23
Принята к публикации / Accepted 19.01.23

Сведения об авторах

Слюсарь Татьяна Александровна, д.м.н., проф., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии. ORCID: 0000-0002-4952-7669

Джулай Галина Семеновна, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-7687-8157

Погорельцева Оксана Александровна, к.м.н., зав. неврологическим отделением. ORCID: 0000-0003-1141-0091

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр»» Минздрава России, Москва

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

Для цитирования: Слюсарь Т. А., Джулай Г. С., Погорельцева О. А. Патогенетические и прогностические аспекты участия интерлейкина-1-альфа в воспалительных реакциях при геморрагическом инсульте. Медицинский алфавит. 2023; (2): 33–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-33-36>

About authors

Slyusar Tatyana A., DM Sci (habil.), professor, professor at Department of Neurology, Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-4952-7669

Julai Galina S., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-7687-8157

Pogoreltseva Oksana A., PhD Med, head of Neurological Dept. ORCID: 0000-0003-1141-0091

¹Tver State Medical University, Tver, Russia

²National Medical Research Centre 'Treatment and Rehabilitation Centre', Moscow, Russia

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

For citation: Slyusar T. A., Dzulai G. S., Pogoreltseva O. A. Pathogenetic and prognostic aspects of interleukin-1-alfa involvement in inflammatory reactions in hemorrhagic stroke. Medical alphabet. 2023 (2): 33–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-33-36>



Диагностическая значимость количественной оценки разновеликости нижних конечностей (обзор литературы)

В. А. Фролов¹, В. И. Нечаев², Е. В. Нечаев¹, Л. В. Смекалкина¹

¹Кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ООО «Медицинский центр „Стопа – спина – осанка“», г. Черноголовка

РЕЗЮМЕ

В настоящей статье приводится обзор научной литературы за последние 30 лет, посвященной оценке анатомической или «истинной» разницы в длине ног – аРДН (structural Limb Length Discrepancy, sLLD в англоязычной литературе), а также обобщение собственного клинического опыта по данной проблеме.

Цель исследования. Проведение систематического анализа публикаций по методам оценки анатомической разницы в длине ног и диагностической значимости ее выявления с целью оказания высокоэффективной помощи пациентам с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Материалы и методы. В исследовании представлены описание современных аппаратных и ручных методов оценки аРДН, недостатки их изолированного применения, обоснована необходимость комплексного обследования пациентов с аРДН-сочетанием мануальных и аппаратных методов диагностики.

Результаты и обсуждение. Представлены результаты наблюдений пациентов с различными заболеваниями опорно-двигательной системы и коморбидной неврологической симптоматикой. Приведены примеры постуральных рентгенограмм пациентов с анатомической разницей в длине ног после эндопротезирования, со стойким функциональным укорочением конечности травматического генеза. Рассмотрены возможности дифференцированной коррекции болевых синдромов скелетно-мышечного генеза: влияние анатомически короткой ноги на перекос таза, сколиозирование в виде лифт-терапии и возможности мануальной коррекции при функциональной дисфункции upslip.

Заключение. Нераспознанная и своевременно не компенсированная структуральная разница в длине ног является одной из основных причин асимметрий осанки, повышенной утомляемости и хронических болей опорно-двигательного аппарата, а также следствием субъективности, недостаточной достоверности и точности многих предлагаемых в литературе прямых методов количественной оценки разновеликости ног. Низкий порог клинической значимости аРДН наряду с широкой распространенностью этого феномена в популяции диктует необходимость повышенной диагностической настороженности специалистов с целью оказания эффективной помощи данному контингенту пациентов путем сочетанного применения фармакотерапии, мануальных техник и адекватной ортопедической коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: разница длины ног, анатомически короткая нога, постуральные нарушения, перекос таза, методы оценки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic significance of instrumental and manual methods for quantitative assessment of lower limb difference (review of literature)

V. A. Frolov¹, V. I. Nechaev², E. V. Nechaev¹, L. V. Smekalkina¹

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

²Medical Centre 'Foot – back – posture', Chernogolovka, Russia

SUMMARY

This article provides a review of the scientific literature over the past 30 years on the assessment of the anatomical or 'true' difference in leg length (structural Limb Length Discrepancy, sLLD), as well as a summary of our own clinical experience on this issue.

Purpose. Carrying out a systematic analysis of publications on methods for assessing the anatomical difference in leg length and the diagnostic significance of its detection in order to provide highly effective care to patients with diseases of the musculoskeletal system.

Materials and methods. The study presents a description of modern hardware and manual methods for assessing sLLD, the shortcomings of their isolated use, and substantiates the need for a comprehensive examination of patients with sLLD with a combination of manual and hardware diagnostic methods.

Results and discussion. The results of observations patients with various diseases of the musculoskeletal system and comorbid neurological symptoms are presented. Examples of postural radiographs of patients with anatomical difference in leg length after arthroplasty are given; with persistent functional shortening of the limb of traumatic origin. The possibilities of differentiated correction of pain syndromes of musculoskeletal origin under the influence of an anatomically short leg on pelvic skew, scoliosis in the form of lift therapy, and the possibility of manual correction in upslip functional dysfunction are considered.

Conclusions. An unrecognized and not timely compensated structural difference in the length of the legs is one of the main causes of asymmetries in posture, increased fatigue and chronic pain of the musculoskeletal system, as well as a consequence of subjectivity, insufficient reliability and accuracy of many direct methods proposed in the literature for quantifying the difference in leg size. The low threshold of clinical significance of sLLD, along with the wide prevalence of this phenomenon in the population, dictates the need for increased diagnostic alertness of specialists in order to provide effective assistance to this group of patients through the combined use of pharmacotherapy, manual techniques and adequate orthopedic correction.

KEYWORDS: leg length difference, anatomically short leg, postural disorders, pelvic tilt, assessment methods.

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

Введение

Актуальность исследования обусловлена широко распространенной среди населения структуральной аномалией: разновеликостью длины ног, которая может создавать неадекватную нагрузку на кости, суставы и мягкие ткани, что со временем может привести к боли и травмам [1]. В течение нескольких десятилетий неравенство длины ног, соответствующие поструральные нарушения тазового кольца, девиации позвоночного столба и сопутствующие клинические проявления являются предметом споров и разногласий среди врачей, практикующих в области скелетно-мышечной медицины.

В настоящей статье приводится обзор литературы за последние 30 лет, посвященной оценке анатомической (структуральной) или «истинной» разницы в длине ног – аРДН (structural Limb Length Discrepancy, sLLD в англоязычной литературе), а также обобщение собственного многолетнего клинического опыта по данной проблеме.

Существование самого феномена разновеликости длины ног не подвергается сомнениям, однако нет единого мнения в отношении порога клинической значимости аРДН, распространенности, степени важности потенциальных взаимосвязей между имеющейся анатомически короткой ногой и разнообразной клинической симптоматикой пациентов. Количества публикаций по данной тематике в отечественной и зарубежной литературе явно недостаточно [1–10]. Причем неоднозначность выводов и мнений в существующих работах только дезориентирует врачей-практиков.

Диагностическая значимость выявления аРДН

Высокую диагностическую значимость обнаружения и количественной оценки разновеликости длины ног в ходе первичного приема пациентов с различными скелетно-мышечными проблемами определяют три наиболее важных фактора.

Во-первых, согласно данным авторитетных авторов-клиницистов, порог клинической значимости анатомической разницы в длине ног составляет 5 мм [1, 2, 11–14]. Более того, некоторые авторы для лиц с повышенной двигательной активностью и большей степенью риска перегрузок опорно-двигательного аппарата (спортсменов, солдат) предлагают считать порогом клинической значимости разницу в длине ног в 3 мм [15, 16].

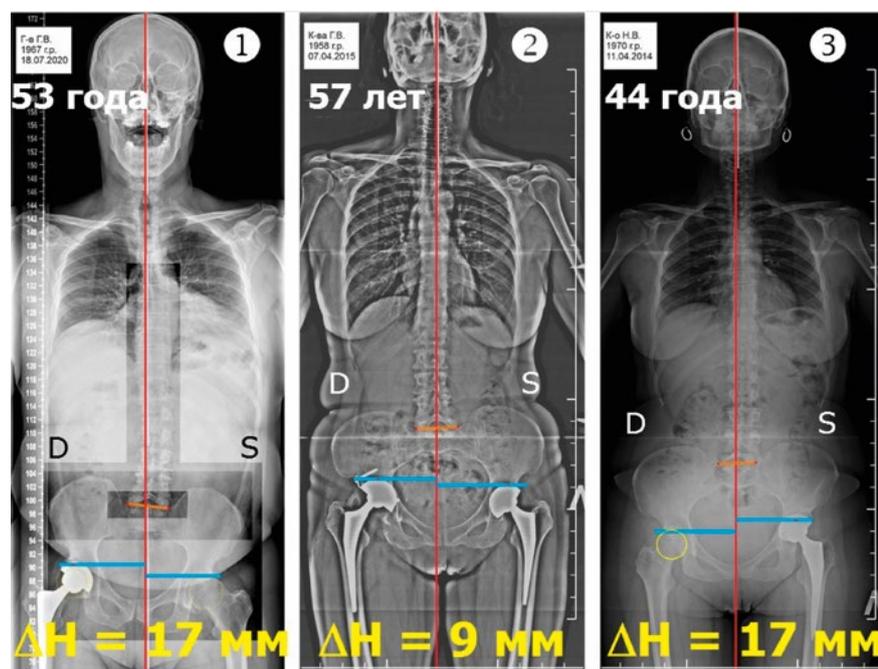


Рисунок 1. Примеры поструральных рентгенограмм трех пациентов с аРДН после эндопротезирования. Примечание: Δ Н – анатомическая разница в длине ног. Пациент № 1 – сильная боль в интактном тазобедренном суставе; № 2 – боль в пояснице; № 3 – трохантерит левого полуэтаза

Во-вторых, в ходе первичного приема пациентов с различными скелетно-мышечными жалобами следует принимать во внимание высокую степень распространенности среди населения малых величин анатомического укорочения конечности: в 5–10 мм. Так, по данным О. Friberg [11], а также обзорных работ других авторов [17–19], количество субъектов с аРДН в 5 мм и более составляет свыше 50% в популяции. Следует также учитывать, что за последние десятилетия количество пациентов с разновеликостью длины ног постоянно пополняется за счет сотен тысяч людей, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренных или коленных суставов, причем нередко эта ятрогенная разница превышает 10 мм (рис. 1).

Во время замены сустава на операционном столе, видимо, невозможно выровнять длину ног пациента с достаточной точностью (до 5 мм). Как следствие, например, в США наибольшее количество судебных исков, предъявляемых ортопедам после эндопротезирования, связано с появлением новых скелетно-мышечных жалоб в первые месяцы после операции [20]. Очевидно, резкие изменения позуры у пожилых переносятся гораздо сложнее, чем постепенно нарастающие нарушения осанки у подростков.

В-третьих, потенциальная взаимосвязь разновеликости длины ног с самыми разнообразными скелетно-мышечными и неврологическими болями пациентов отмечена в целом ряде обзорных работ [2, 6, 19]. Так, создатели теории триггеров и фундаментального руководства по миофасциальным болям Д. Г. Трэвелл, Д. Г. Симонс и Л. С. Симонс [1, 2] считают одним из трех главных факторов, «увекочивающих» болевые синдромы скелетно-мышечного генеза, разницу в длине ног (рис. 2).

Согласно остеопатической парадигме, анатомически короткая нога – это структурная аномалия, которая выступает в качестве первичной соматической дисфункции, порождая порочную механику и вторичные дисфункции всего тела [9]. Анатомическое укорочение конечности особенно часто встречается у пациентов с болями в спине [2, 12, 13]. По мнению некоторых авторов

остеопатов [14], у двух из трех пациентов с хронической болью в спине рентгенологически будет иметь место анатомически короткая нога.

Известно, что даже незначительные изменения в структуре могут приводить к выраженным изменениям в функции. Так, по нашим наблюдениям, небольшие (5–8 мм) структуральные аномалии «внизу» тела могут индуцировать клинические страдания «вверху»: например, стойкие головные боли шейного генеза или даже грыжи шейного отдела позвоночника. Однако лечащие врачи часто не подозревают о таких взаимосвязях. Отдельные авторы [15, 16] отмечают, что малая разница длины ног чаще всего остается незамеченной до тех пор, пока с возрастом не появляется асимметричная и весьма разнообразная стойкая клиническая симптоматика (рис. 3). В этот период в поисках этиологии страданий пациента, как правило, назначаются многочисленные дорогостоящие и в основном бесполезные лабораторные и аппаратные методы диагностики. Наша практика показывает [6], что в этих случаях «подкладка» подобранной толщины под стопу короткой ноги (лифт-терапия) резко снижает болевые проявления и значительно сокращает сроки выздоровления.

В целом, на наш взгляд, в настоящее время во врачебном сообществе наблюдается недостаточная настороженность в отношении широко распространенной среди населения структуральной аномалии – разновеликости длины ног. Такая врачебная близорукость приводит к назначению чисто симптоматических методов терапии. В случае нераспознанной и нескорректированной ортопедически анатомически короткой ноги всякое мануальное лечение, физиопроцедуры, фармакотерапия, а также методы реабилитации малоэффективны: симптоматика начинает потихоньку возвращаться сразу за порогом кабинета врача.

Еще в 1902 году основоположник остеопатии Э. Т. Стилл писал: «Убедись, что фундамент ровный, и все будет хорошо» [24]. Однако при сохраняющейся разнице в длине ног «фундамент» не может быть ровным со всеми вытекающими отсюда последствиями (рис. 4).

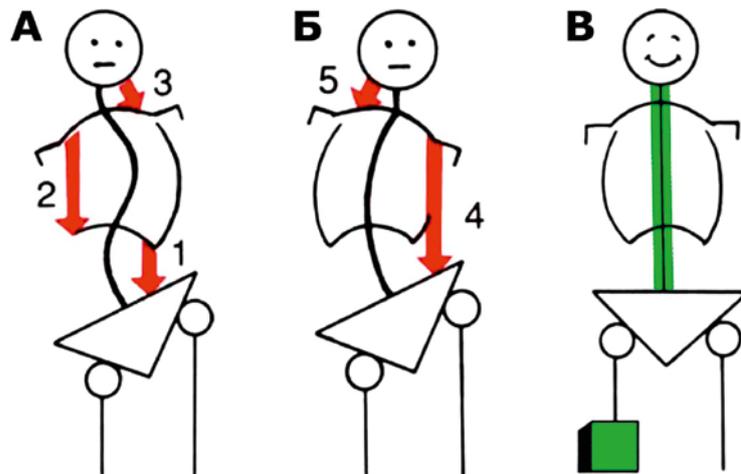


Рисунок 2. Схема влияния анатомически короткой ноги на позу: перекося таза, сколиозирование. 1–5 – компенсаторные укорочения / спазм постуральных мышц (варианты А, Б). В – лечение: ортопедическая коррекция разницы в длине ног (лифт-терапия) (по Д. Г. Трэвелл, Д. Г. Симонс и Л. С. Симонс, 2005, т. 2, с. 60 в модификации авторов)

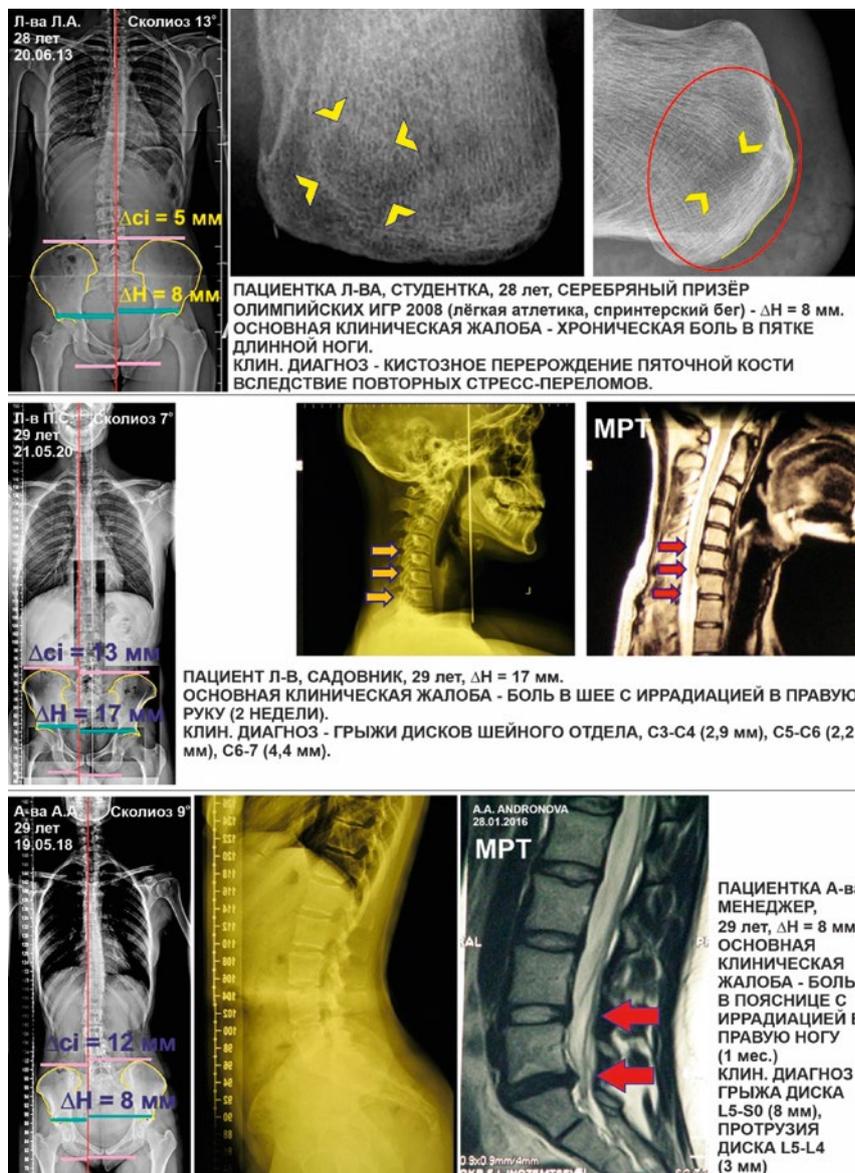


Рисунок 3. Примеры постуральных рентгенограмм трех пациентов с анатомической разницей в длине ног и различными клиническими жалобами. ΔH – разница в длине ног по головкам бедренных костей, ΔCi – разница в высоте стояния крыльев подвздошных костей

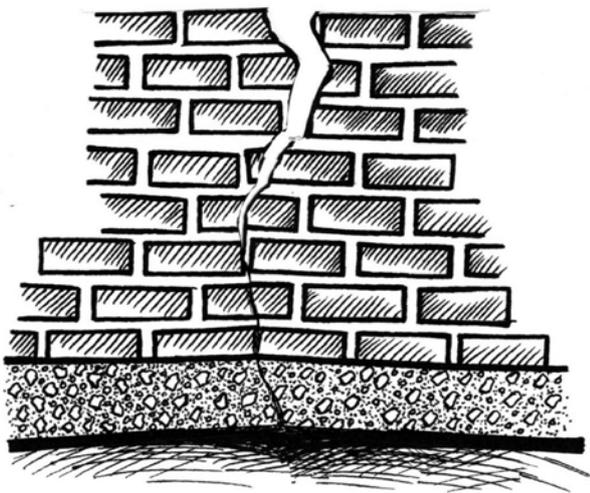


Рисунок 4. При неровном фундаменте здание тела будет со временем неминуемо давать трещины

Аппаратные и ручные методы оценки аРДН

Еще один очень важный вопрос, вызывающий споры в медицинском сообществе: методы количественной оценки разноразности длины ног. Учитывая малую величину порога клинической значимости (≥ 5 мм), достоверность и точность многих описанных в литературе методов оценки [21] представляется весьма сомнительной.

Из аппаратных методов количественной оценки разноразности длины ног наибольшее распространение получили рентгенологические методы оценки [7]. При

всех существующих в литературе разногласиях рентгенологическая оценка анатомической разницы в длине ног в положении стоя по высоте стояния головок бедренных костей является общепризнанным «золотым стандартом» [2, 7, 25, 26]. Эта разница включает суммарную величину всех возможных укорочений ноги от подошвы пятки до самой высокой точки головки бедренной кости. В остеопатии протокол оценки подобных постральных рентгенограмм был формализован J. C. Denslow с соавт. еще более 60 лет назад [27] и практически без изменений принят в настоящее время. Согласно этому протоколу одностороннее опущение свода стопы, асимметрии позиционных установок стоп, возможные контрактуры и девиации в тазобедренных и коленных суставах считаются частью «фактического» укорочения конечности (даже если эти отклонения развились со временем как результат компенсаторных реакций тела). В конечном счете специалиста, практикующего в области скелетно-мышечных патологий, не интересует длина ноги или ее сегментов как таковых. В качестве оценки берется лишь разница в длине левой и правой ног у вертикально стоящего субъекта.

Тем не менее данный метод оценки анатомического укорочения не лишен недостатков. Личная практика авторов (анализ свыше тысячи постральных рентгенограмм) показывает, что стандартные условия съемки [7] в реальных условиях работы рентген-кабинетов клиник далеко не всегда соблюдаются: рентген-техники часто забывают контролировать положение коленей пациента при принятии необходимой

НОРМА	АНАТОМИЧЕСКИ КОРОТКАЯ НОГА	ДИСФУНКЦИЯ ВЕРХНЕГО СОСКАЛЬЗЫВАНИЯ (UPSLIP)
<p>РАВНАЯ ДЛИНА НОГ</p>	<p>РАЗНОВЕЛИКОСТЬ ДЛИНЫ НОГ</p>	<p>СТОЙКОЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ УКОРОЧЕНИЕ ПРАВОЙ НОГИ ПРИ АНАТОМИЧЕСКИ РАВНОЙ ДЛИНЕ НОГ.</p>

Рисунок 5. Схема возникновения разницы в длине ног при истинном (анатомическом) укорочении конечности и дисфункции upslip (по W. Schamberger, 2013, в модификации авторов)

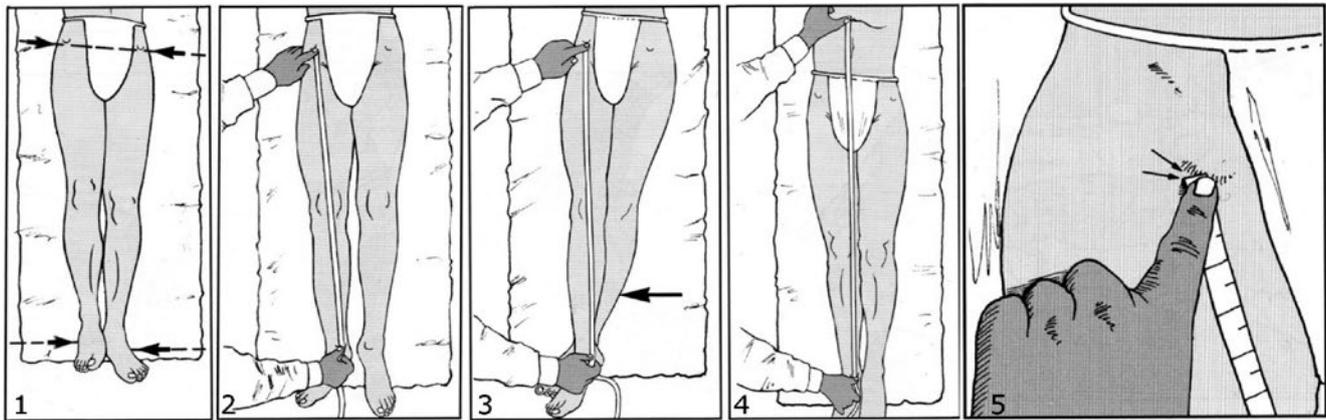


Рисунок 6. Схема очевидного визуального укорочения ноги (1) и методы измерения рулеткой (2–5) разновеликости длины ног по различным реперным точкам (по McRae, 2010 [28])

стандартной стойки. В результате субъекты с аРДН по привычке могут компенсаторно слегка сгибать, вальгировать или же рекурвировать колено на стороне более длинной ноги. Такая привычная компенсация разновеликости длины ног на постуральных рентгенограммах может вносить существенную ошибку, занижая имеющуюся разницу на 5–10 мм. Кроме того, рентген-снимок не позволяет однозначно дифференцировать истинное, анатомическое укорочение конечности от дисфункции «верхнего соскальзывания» подвздошной кости (*upslip* в англоязычной литературе). Данная дисфункция имеет травматический генез и наблюдается как следствие бытовых, спортивных или других повреждений. Резкое падение на ягодицу, жесткое приземление на одну ногу, дорожно-транспортные происшествия и тому подобные ситуации могут приводить к одностороннему цефалическому сдвигу подвздошной кости и, по нашим наблюдениям, фиксации ее в этом положении на многие годы (*рис. 5*). По сути, дисфункция *upslip* имитирует анатомическое укорочение конечности, вызывая соответствующие нарушения позы тела и соответственно ассоциированные клинические проявления. При несооностях тазового кольца частота ее встречаемости составляет около 10% [23]. Такая дисфункция относительно легко нивелируется мануально и не требует специальной ортопедической коррекции.

В силу сказанного результаты рентгенологической оценки разницы в длине ног конкретного пациента следует обязательно дублировать клиническими мануальными методами оценки. Хотя точность и воспроизводимость большинства таких методов оценки давно была подвергнута критике [22], тем не менее оценка разновеликости длины ног «вручную» по-прежнему является одним из компонентов повседневной врачебной практики в ортопедии, мануальной терапии, спортивной медицине, хиропрактике и остеопатии. Наряду с возможными ошибками измерений главным недостатком аппаратных методов оценки аРДН является их удаленность по времени и месту от кабинета первичного приема. Между тем использование достаточно точных валидных «ручных» клинических методов оценки разновеликости длины ног уже в ходе первичного осмотра имеет первостепенное значение. При планировании патогенетического лечения ассоциированных с аРДН повреждений и клинических проявлений величина возможной

анатомической разницы в длине ног во многом определяет выбор стратегии и тактики используемых методов терапии.

В целом клинические методы оценки разницы в длине ног подразделяются на прямые и непрямые, или «косвенные» методы [19, 21], и выполняются терапевтом непосредственно во время приема.

Прямые клинические методы оценки

Прямые методы предусматривают оценку анатомической разницы в длине ног с помощью рулетки или сантиметровой ленты в положении пациента лежа на спине (метод рулетки). Сравниваются расстояния между определенными проксимальными и дистальными реперными точками слева и справа. В качестве дистальных реперных ориентиров выступают медиальные или латеральные лодыжки, в качестве проксимальных – передние верхние ости подвздошных костей (ASIS) или же пупок, нижний край мечевидного отростка и т.п. структуральные выступы [21, 28, 29].

Защитники этого метода подчеркивают его простоту, общедоступность и утверждают, что метод измерения аРДН рулеткой «удовлетворительно коррелирует с данными, полученными рентгенографически» [30]. Однако при сравнении результатов этого метода с данными рентгенограмм в положении лежа этих же пациентов было найдено, что приемлемый уровень корреляции ($r = 0,79$) давали лишь средние значения двух повторных измерений рулеткой [31]. При сравнении результатов измерений рулеткой с рентгенограммами пациентов в положении стоя необъективность так называемых прямых измерений LLD становится сверхочевидной.

О. Fridberg с соавт. [22] оценивали валидность измерений рулеткой (от ASIS до медиальной лодыжки) по сравнению с рентгенографическими данными этих же пациентов, полученными в положении стоя. В исследовании принял участие 21 человек с болью в пояснице. Пять независимых («ослепленных») экспертов (три врача общей практики и два физиотерапевта) с помощью рулетки измеряли разницу в длине ног в день выполнения рентгенограмм и через 3 месяца. Все результаты были скрыты от экзаменаторов. В итоге повторные прямые измерения противоречили их же первичным данным в 28% случаев даже по стороне короткой ноги, несмотря на рентгенологическую разницу в длине ног пациентов до 15–25 мм. При малых величинах укорочения

(5–10 мм) неспособность экспертов определить наличие или отсутствие разницы в длине ног наблюдалась в 27% случаев. В другом исследовании также было показано, что при небольшой (более 5 мм) разнице в длине ног (по данным рентгенографии) метод измерений рулеткой дает до 88% ошибочных результатов с завышением аРДН до 20 мм [22]. Еще в одном сравнительном исследовании [32] были сопоставлены результаты оценки аРДН по рентгенограммам в положении стоя с данными четырех методов оценки измерениями рулеткой от различных реперных точек тела (рис. 6). Измерения проводили 20 экзаменаторов на пяти субъектах с аРДН. Несовпадения результатов в среднем составляли:

- от ASIS до медиальных лодыжек = $7,3 \pm 10,1$ мм;
- от ASIS до латеральных лодыжек = $6,0 \pm 16,0$ мм;
- от пупка до медиальных лодыжек = $4,2 \pm 9,9$ мм;
- от мечевидного отростка до медиальных лодыжек = $19,9 \pm 16,2$ мм.

Как уже указывалось, большинство специалистов-клиницистов в качестве порога клинической значимости разности длины ног принимают разницу в 5 мм [2]. Учитывая это обстоятельство, при измерениях разницы в длине ног усредненные данные и их ошибки в ± 5 –10 мм представляются недопустимо большими и неприемлемыми для клинической практики.

При измерении разницы в длине ног с помощью рулетки всегда существует потенциальная неопределенность в идентификации наиболее выступающих реперных точек на ASIS и лодыжках. По сути, это не «точки», а «пятна» диаметром 5–10 мм на округлых анатомических выпуклостях костей. Наличие ожирения еще более осложняет идентификацию таких реперных точек на теле пациента. Это одна из основных причин, по которым уровень воспроизводимости данных оценок очень низок. В руководстве по ортопедии, выдержавшем несколько изданий [33, с. 478–480], предлагается «плоский металлический наконечник располагать непосредственно дистальнее ASIS. Большой палец должен прижимать этот наконечник плотно к кости, указательный палец другой руки должен располагаться непосредственно дистально у латеральной или медиальной лодыжки и прижимается к ней. Таким образом, измерительная лента оказывается зажата между ногтями большого и указательного пальцев». При этом «небольшие» неточности (10–15 мм) автор считает нормальными, но тут же признается, что «даже такая разница может быть причиной болевых симптомов».

Следует также учитывать, что при оценке длины ног в положении лежа по выступам лодыжек не учитывается вклад позиции стопы, высоты ее сводов и позиции голеностопного сустава в так называемую фактическую длину ног под нагрузкой весом тела [27]. Как уже отмечалось, возможные скрытые, небольшие контрактуры тазобедренного и коленного суставов также могут вносить свой вклад в общую ошибку измерения фактической разницы в длине ног в положении лежа. Только в вертикальном положении разницы длины ног отражает истинное укорочение конечности. С позиций постурологии, измерение разницы в длине ног в положении лежа и перенос этих данных на прямоходящего пациента представляются аб-

солютно некорректными. В конечном итоге мы должны улучшить качество жизни пациента при прямохождении, а не «прямолежании».

Кроме того, метод рулетки не позволяет определить, является ли диагностируемое неравенство длины ног анатомическим или функциональным по своей природе. В то же время торсия таза/крестца и сопутствующие очевидные (визуальные) изменения длины ног являются широко распространенными вариантами постуральных девиаций среди населения [12, 13, 23, 34]. По данным W. Schamberger [23], 80–90% населения в результате столкновений, падений, травм и прочих физических повреждающих факторов теряют соосность таза в подростковом возрасте. При этом наблюдаются противоротации подвздошных костей в сагиттальной плоскости, а также их отклонения в горизонтальной и фронтальной плоскостях (3D-девиации костей таза). Асимметричная противоротация подвздошных костей (обычно: правая – кпереди, левая – кзади) приводит к переротации вертлужных впадин. В этом случае правая вертлужная впадина как бы выталкивает ногу дистальнее, а левая подтягивает ее цефалически. В результате очевидные визуальные различия в длине ног по медиальным лодыжкам в положении лежа могут достигать 2–4 см [23, 35].

Таким образом, кроме всего вышесказанного, пока имеет место ротационная несоосность костей таза пациента, видимо, не имеет смысла измерять длину ног в положении лежа с помощью рулетки. При таких измерениях наблюдаемое укорочение одной ноги носит, прежде всего, функциональный характер и может маскировать (поглощать) анатомическое укорочение данной ноги (аРДН), особенно если это укорочение менее 10 мм. В целом метод рулетки не может быть рекомендован даже как инструмент скрининга аРДН при клинических обследованиях пациентов. Тем не менее, несмотря на очевидную несостоятельность прямых методов оценки разности длины ног с помощью рулетки, доказанную в целом ряде исследований еще в конце 80-х годов прошлого века, этот метод и в настоящее время продолжает предлагаться в ряде современных учебников и руководств по ортопедии, функциональным методам обследования и реабилитации [28, 29, 36].

Заключение

Согласно проведенному анализу литературы, одна из основных причин асимметрий осанки, повышенной утомляемости и хронических болей опорно-двигательного аппарата – нераспознанная структуральная разница в длине ног. Как следствие, возникает постоянный механический (постуральный) стресс опорных тканей тела. Механическая проблема требует механических решений. При нераспознанной и некомпенсированной ортопедически аРДН всякое мануальное и фармакологическое лечение носит лишь симптоматический характер. Низкий порог клинической значимости аРДН наряду с широкой распространенностью этого феномена в популяции диктует необходимость повышенной диагностической настороженности специалистов при приеме пациентов с разнообразными скелетно-мышечными жалобами. Учитывая малую величину порога клинической значимости аРДН (≥ 5 мм), достоверность

и точность многих предлагаемых в литературе методов количественной оценки разновеликости длины ног представляются весьма сомнительными. Субъективность прямых клинических методов оценки аРДН с помощью рулетки или сантиметровой ленты сверхочевидна, и данные методы целесообразно исключить из врачебной диагностической практики, учебной и методической литературы.

Список литературы / References

1. Симонс Д. Г., Трэвелл Д. Г., Симонс Л. С. Миофасциальные боли и дисфункции. Руководство по триггерным точкам в 2 томах. Том 1. Нижние конечности. Пер. с англ. проф. Б. В. Гусева. М.: «Медицина», 2005. 1171 с.
Simons D. G., Travell D. G., Simons L. S. Myofascial pain and dysfunction. Guide to trigger points in 2 volumes. Volume 1. Lower limbs. Tr. from English by prof. B. V. Gusev. M.: 'Medicine', 2005. 1171 p.
2. Трэвелл Д. Г., Симонс Д. Г. Миофасциальные боли и дисфункции. Руководство по триггерным точкам в 2 томах. Том 2. Верхняя половина туловища. Издание 2-е. Пер. с англ. проф. Б. В. Гусева. М.: «Медицина», 2005. 656 с.: ил. в с. 43.
Travell D. G., Simons D. G. Myofascial pain and dysfunction. Trigger point guide in 2 volumes. Volume 2. Upper half of the body. Edition 2nd. Tr. from English by prof. B. V. Gusev. M.: 'Medicine', 2005. 656 p.: ill. on p. 43.
3. Проценко В. Н., Беляков В. В. (2010) Асимметрии строения тела современного человека. Клинико-диагностические аспекты. Часть 1. Мануальная терапия. 2010, № 1 (37): 75–83.
Protsenko V. N., Belyakov V. V. (2010) Asymmetries of the modern human body structure. Clinical and diagnostic aspects. Part 1. Manual Therapy. 2010, No. 1 (37): 75–83.
4. Проценко В. Н., Беляков В. В. Асимметрии строения тела современного человека. Клинико-диагностические аспекты. Часть 2. Мануальная терапия. 2010; № 2 (38): 66–76.
Protsenko V. N., Belyakov V. V. Asymmetries of the body structure of modern man. Clinical and diagnostic aspects. Part 2. Manual therapy. 2010; No. 2 (38): 66–76.
5. Сердюк В. В. Асимметрии тела. Сколиоз. Спинальный болевой синдром. Новый взгляд на старую проблему. Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2010. 392 с.
Serdyuk V. V. Body asymmetries. Scoliosis. Spinal pain syndrome. A new look at an old problem. Donetsk: Publisher Zaslavsky A. Yu., 2010. 392 p.
6. Нецаев В. И., Афанасьев Е. Н. («Синдром короткой ноги») – лифт-терапия как метод патогенетического лечения ассоциированных нарушений. Подиатрия. 2013; № 1: 45–54.
Nechaev V. I., Afanasiev E. N. 'Short leg syndrome' – lift therapy as a method of pathogenetic treatment of associated disorders. Podiatry. 2013; No. 1: 45–54.
7. Нецаев В. И. Методы оценки разницы в длине ног и асимметрий пояснично-тазового региона на постуральных рентгенограммах. Современная медицина. 2016; № (1): 33–40.
Nechaev V. I. Methods for assessing the difference in leg length and asymmetries of the lumbopelvic region on postural radiographs. Modern medicine. 2016; No. (1): 33–40.
8. Остеопатия: учебник: в 3 т. Т. 2. А. В. Кальченко, М. К. Бодыхов, К. В. Ермаков, С. Л. Сабинин; под. ред. Т. И. Кравченко. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. 495 с.
Osteopathy: Textbook: in 3 volumes. V. 2. A. V. Kalchenko, M. K. Bodykhov, K. V. Ermakov, S. L. Sabinin; under. ed. T. I. Kravchenko. St. Petersburg: SpecLit, 2018. 495 p.
9. Лиём Т., Доблер Т. К. Руководство по структуральной остеопатии. М.: Эксмо, 2019. 704 с.
Liem T., Dobler T. K. Guide to structural osteopathy. M.: Eksmo, 2019. 704.
10. Ж. М. Ландузи (2012) Боль в спине, зубная боль, равновесие человека, связанное с позой тела и зубами. Российский остеопатический журнал 3–4 (18–19): 109–114.
J. M. Landouzi (2012) Back pain, toothache, human balance related to body posture and teeth. Russian Osteopathic Journal 3–4 (18–19): 109–114.
11. Friberg O. (1983) Clinical Symptoms and Biomechanics of Lumbar Spine and Hip Joint in Leg Length Inequality. Spine, 8 (6), 643–651.
12. Juhl JH, Cremin TM, Russell G: Prevalence of frontal plane pelvic postural asymmetry – part 1. J Am Osteopath Assoc 2004, 104 (10): 411–21.
13. Juhl JH (2012) Frontal Plane Pelvic Postural Asymmetry. Part II: from site www.drjuhl.com (www.drjuhl.com/files/7313/8895/4467/PPAPartII_3–26–12.pdf).
14. Рихтер Ф., Хебген Э. Триггерные точки и мышечные цепи в остеопатии. Санкт-Петербург: Меридиан-С, 2015. 261 с.
Richter F., Hebgen E. Trigger points and muscle chains in osteopathy. St. Petersburg: Meridian-S, 2015. 261 p.
15. Subotnick SI (1981) Limb length discrepancies of the lower extremity (the short leg syndrome). J Orthop Sports Phys Ther 3: 11–15.
16. Friberg O (1987). The statics of postural pelvic tilt scoliosis; a radiographic study on 288 consecutive chronic LBP patients. Clinical Biomechanics, 2 (4), 211–219.
17. Knutson GA (2005). Anatomic and functional leg-length inequality: A review and recommendation for clinical decision-making. Part I, anatomic leg-length inequality: prevalence, magnitude, effects and clinical significance. Chiropractic & Osteopathy 13: 11.
18. Knutson GA (2005). Anatomic and functional leg-length inequality: A review and recommendation for clinical decision-making. Part II, the functional or unloaded leg-length asymmetry. Chiropractic & Osteopathy 13: 12.
19. Brady RJ, Dean JB, Skinner TM & Gross MT (2003). Limb Length Inequality: Clinical Implications for Assessment and Intervention. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy 33 (5): 221–234.
20. Gurney B, Mermier C, Robergs R et al. (2001) Effects of Limb-Length Discrepancy on Gait Economy and Lower-Extremity Muscle Activity in Older Adults. J Bone Joint Surg 83-A (6): 907–915.
21. Sabhasval S, Kumar A (2008) Methods for assessing limb length discrepancy. Clin Orthop 466: 2910–2922.
22. Fridberg O, Nurminen M, Korhonen K et al. (1988). Accuracy and precision of clinical estimation of leg length inequality and lumbar scoliosis: Comparison of clinical and radiological measurements. Int Disabil Studies, 10 (2), 49–53.
23. Schamberger W. The Malalignment Syndrome E-Book: Implications for Medicine and Sport. 2nd Edition, Kindle Edition. Churchill Livingstone, 2013. 624.
24. Still AT. The Philosophy and Mechanical Principles of Osteopathy. Kansas City, Mo: Hudson-Kimberly Pub Co, 1902.
25. Левит К., Захсе Й., Янда В. Мануальная медицина. М: Медицина, 1993. 512 с.
Levit K., Zahse J., Janda V. Manual medicine. M: Medicine, 1993. 512 p.
26. Fridberg O. (1982) Leg length asymmetry in stress fractures. A clinical and radiological study. J Sports Med Phys Fitness 22 (4): 485–488.
27. Denslow JS, Chace JA, Gutensohn PR, Kumm MG (1955) Methods in taking and interpreting weight-bearing films. JAOA 54: 663–670.
28. McRae R: Clinical Orthopaedic Examination. 6rd ed. Churchill Livingstone, 2004. p. 323.
29. Гросс Д. М., Фетто Д., Роузен Э. Физикальное исследование костно-мышечной системы. Иллюстрированное руководство. Пер. с англ. под ред. С. П. Миронова, Н. А. Еськина. М.: Издательство Панфилова, 2018. 488 с.
Gross D. M., Fetto D., Rosen E. Physical examination of the musculoskeletal system. Illustrated guide. Tr. from English. ed. by S. P. Mironov, N. A. Eskin. M.: Panfilov Publishing House, 2018. 488 p.
30. Rondon CA, González N, Agreda L, Millán A. (1992) Observer agreement in the measurement of leg length. Rev Invest Clin 44 (1): 85–9.
31. Beattie P, Isaacson K, Riddle DL, Rothstein JM (1990) Validity of derived measurements of leg-length differences obtained by use of a tape measure. Phys Ther 70 (3): 150–157.
32. Woerman AL, Binder-Macleod SA (1984). Leg length discrepancy assessment: accuracy and precision in five clinical methods of evaluation. J Orthop Sports Phys Ther 5 (5): 230–239.
33. Magee DJ. Orthopedic Physical Assessment. 3rd ed. W. B. Saunders Company, 1997, 805.
34. Cooperstein R, Lew M (2009). The relationship between pelvic torsion and anatomical leg length inequality: a review of the literature. J Chiropr Med 8 (3): 107–118.
35. DonTigny RL (1993). Mechanics and Treatment of the Sacroiliac Joint. Journal of Manual & Manipulative therapy 1 (1): 3–12.
36. Moseley CF. Leg length discrepancy. In: Morrissy RT, Weinstein SL, eds. Lovell and Winter's Pediatric Orthopedics. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006; 1213–1256.

Статья поступила / Received 11.01.23

Получена после рецензирования / Revised 30.01.23

Принята к публикации / Accepted 31.01.23

Сведения об авторах

Фролов Владимир Александрович, д.м.н., проф. кафедры¹.
ORCID: 0000-0002-6300-7539

Нецаев Владимир Ильич, врач высшей категории, гл. врач². ORCID:
0000-0001-8927-9762

Нецаев Егор Владимирович, врач-ординатор¹. ORCID: 0000-0001-6676-5784

Смекалкина Лариса Викторовна, д.м.н., доцент, проф. кафедры¹.
ORCID: 0000-0002-2219-9589

¹Кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
²ООО «Медицинский центр „Стопа – спина – осанка“», г. Черноголовка

Автор для переписки: Смекалкина Лариса Викторовна. E-mail: smekalkinal@bk.ru

Для цитирования: Фролов В. А., Нецаев В. И., Нецаев Е. В., Смекалкина Л. В. Диагностическая значимость количественной оценки разновеликости нижних конечностей (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2023; (2): 37–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-37-43>

About authors

Prolov Vladimir A., DM Sci (habil.), professor¹.
ORCID: 0000-0002-6300-7539

Nechaev Vladimir I., physician of superior expert category, chief physician².
ORCID: 0000-0001-8927-9762

Nechaev Egor V., medical resident¹. ORCID: 0000-0001-6676-5784

Smekalkina Larisa V., DM Sci (habil.), associate professor, professor¹.
ORCID: 0000-0002-2219-9589

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

²Medical Centre 'Foot – back – posture', Chernogolovka, Russia

Corresponding author: Smekalkina Larisa V. E-mail: smekalkinal@bk.ru

For citation: Prolov V. A., Nechaev V. I., Nechaev E. V., Smekalkina L. V. Diagnostic significance of instrumental and manual methods for quantitative assessment of lower limb difference (review of literature). Medical alphabet. 2023 (2): 37–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-37-43>



Монотерапия окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением активного вещества впервые выявленной фокальной эпилепсией у взрослых (открытое сравнительное исследование)

А. М. Ажигова, П. Н. Власов

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Окскарбазепин согласно рекомендациям ILAE (2013) является препаратом выбора при впервые выявленной фокальной эпилепсии у детей, однако данные о применении его у взрослых пациентов в российской популяции весьма ограничены.

Цель. Повышение эффективности инициальной терапии впервые выявленной фокальной эпилепсии у взрослых при использовании монотерапии окскарбазепином или карбамазепином с контролируемым высвобождением активного вещества.

Методы и материалы. В исследование включено 74 взрослых пациента: 39 принимали окскарбазепин и 35 – карбамазепин с контролируемым высвобождением активного вещества. За 6 месяцев наблюдения пациенты посещали врача пять раз: при постановке диагноза и назначении терапии (1-й визит), через 1 (2-й визит), 2 (3-й визит), 3 (4-й визит) и 6 (5-й визит) месяцев, на которых проводилась оценка эффективности, переносимости терапии и видео-ЭЭГ-мониторинг с анализом индекса эпилептиформной активности.

Результаты. Доля пациентов с уменьшением частоты приступов более чем на 50% была сопоставимой в обеих группах и составила 82,4% (n = 28) и 85,2% (n = 23) случаев в группах окскарбазепина и карбамазепина соответственно. Нежелательные явления на фоне приема карбамазепина развились у 20,0% (n = 7) пациентов, а в группе окскарбазепина – у 12,8% (n = 5). Более низкий показатель удержания на инициальной монотерапии 6 месяцев наблюдался в группе карбамазепина – 65,7%, показатель удержания в группе окскарбазепина составил 71,8%. В обеих группах зарегистрировано достоверное уменьшение усредненного, суммарного индекса эпилептиформной активности и индекса эпилептиформной активности во время сна в 2,0–3,5 раза.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о сходной эффективности ОКС и КБЗ-КВ в лечении впервые выявленной ФЭ у взрослых и лучшей переносимости ОКС, как по общему числу НЯ, так и меньшей частоте отмены терапии ввиду НЯ. Уменьшение индекса эпилептиформной активности в 2,0–3,5 раза свидетельствует в пользу возможности использования этого показателя в качестве объективного маркера динамики заболевания при проведении лекарственной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: окскарбазепин, ОКС, монотерапия окскарбазепином, монотерапия карбамазепином с контролируемым высвобождением активного вещества, КБЗ, КБЗ-КВ, впервые выявленная эпилепсия, фокальная эпилепсия, индекс эпилептиформной активности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Monotherapy with oxcarbazepine and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed adult focal epilepsy (open comparative study)

A. M. Azhigova, P. N. Vlasov

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Oxcarbazepine is the first-line therapy for newly diagnosed focal epilepsy in children, but data on its use in adult patients in the Russian population are limited.

Aim. Improvement of the efficacy of initial therapy with oxcarbazepine and controlled-release carbamazepine for newly diagnosed focal epilepsy in adults.

Patients and methods. The study included 74 adult patients, 39 of them were included in the oxcarbazepine group and 35 in the controlled-release carbamazepine group. During the 6-month follow-up period, patients completed 5 visits, during which adverse events and effectiveness were assessed, as well as video-EEG monitoring with an assessment of the epileptiform activity index.

Results. The proportion of patients with a reduction in seizure frequency of more than 50% was comparable in both groups, constituting 82.4% (n = 28) and 85.2% (n = 23) in the oxcarbazepine and carbamazepine group, respectively. Adverse events developed in 20% (n = 7) of patients taking carbamazepine, and in the oxcarbazepine group in 12.8% (n = 5) of patients. The 6-month initial monotherapy retention rate was higher in oxcarbazepine group (71.8%) compared to carbamazepine group (65.7%). In both groups, a 2.0–3.5-fold decrease in the average and total epileptiform activity index and epileptiform activity index during sleep was registered.

Conclusions. The obtained results indicate similar effectiveness of oxcarbazepine and controlled-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed focal epilepsy in adults and better tolerability of oxcarbazepine in terms of both adverse events rate and lower frequency of drug discontinuation due to adverse events. A decrease in the epileptiform activity index by 2.0–3.5 times is evidence of possible use of the epileptiform activity index as an objective marker of the disease dynamics.

KEYWORDS: oxcarbazepine, OXC, oxcarbazepine monotherapy, carbamazepine monotherapy, CBZ, CBZ-CR, newly diagnosed epilepsy, focal epilepsy, epileptiform activity index.

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

Введение

По данным ВОЗ, на начало XXI века около 50 млн человек по всему миру страдало эпилепсией – хроническим заболеванием центральной нервной системы, характеризующимся повторными эпилептическими приступами. Реальный показатель распространенности эпилепсии в мире составляет около 75 млн [1]. Фокальная эпилепсия (ФЭ) является наиболее частой формой эпилепсии у взрослых [2, 3].

Эффективность противоэпилептических препаратов (ПЭП) для лечения фокальных приступов неоднократно оценивалась в различных сравнительных работах. Одним из наиболее крупных исследований является SANAD (Standard And New Antiepileptic Drugs) с выборкой 1721 пациент. Участники исследования получали один из следующих препаратов: окскарбазепин (ОКС), карбамазепин (КБЗ), ламотриджин, габапентин или топирамат. Полученные результаты продемонстрировали высокую эффективность КБЗ – ПЭП, широко признанного в качестве «золотого стандарта» лечения фокальной эпилепсии и наряду с этим достаточную эффективность ОКС и ламотриджина. КБЗ чаще отменялся по причине нежелательных явлений (НЯ), а ОКС – из-за недостаточного контроля приступов, однако общая длительность терапии ОКС превышала длительность терапии КБЗ [4].

Настоящее исследование посвящено изучению эффективности и переносимости ОКС – препарата схожей структуры с КБЗ, однако лишенного недостатков его метаболизма (в частности, формирования 10–11-КБЗ-эпоксида, наиболее вероятно, ответственного за частые побочные эффекты препарата), входящего в первую линию терапии у пациентов детского возраста с впервые выявленной ФЭ [5]. Согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги 2013 года применение ОКС у взрослых пациентов соответствует уровню доказательности С [5]. Также ОКС является препаратом второго ряда в лечении взрослых больных с впервые выявленной ФЭ по рекомендациям Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 2022 года [6]. В России ОКС используется с 2007 года, однако опубликовано всего несколько исследований по его применению у детей и взрослых.

При определении прогноза заболевания эпилептолог ориентируется на эпилептический синдром в соответствии с его особенностями, однако при ФЭ, развивающихся в различные периоды жизни [7] в зависимости от факторов риска, выраженности структурного поражения, интеллектуальных нарушений, эпилептиформных проявлений в ЭЭГ и пр., индивидуальный прогноз эффективности лечения бывает затруднен. В этом случае количественная оценка эпилептиформной активности, выраженная индексом эпилептиформной активности (ИЭА), представляет собой простой и достаточно надежный в использовании параметр. Его прогностическая способность была показана в исследованиях В. А. Карлова и соавт. [8–11]. В настоящем исследовании также рассчитывался ИЭА при проведении инициальной монотерапии ОКС и КБЗ с контролируемым высвобождением активного вещества (КБЗ-КВ).

Известно, что с каждой сменой режима противоэпилептической терапии эффективность лечения прогрессивно снижается [12]. Несмотря на интенсивное развитие фармакотерапии эпилепсии, доля пациентов с фармакорезистентной формой заболевания, диагностируемой при неэффективности двух адекватно подобранных режимов противоэпилептической терапии в течение года, по-прежнему составляет до трети всех пациентов с эпилепсией. Поэтому разработка и использование простых, недорогих методов прогнозирования эффективности ПЭП, а также определение и предпочтение в использовании препаратов с лучшим профилем переносимости и безопасности может ускорить подбор оптимальной противоэпилептической терапии и повысить качество жизни пациентов.

Цель исследования

Повышение эффективности инициальной терапии впервые выявленной ФЭ у взрослых при использовании монотерапии ОКС или КБЗ-КВ.

Материалы и методы

В исследование вошло 74 пациента взрослого возраста с вновь установленным диагнозом ФЭ. Основной период наблюдения длился 6 месяцев, около трети участников продолжили наблюдение в течение 12 месяцев. Пациенты были распределены в одну из двух групп, где получали в качестве стартового ПЭП ОКС или КБЗ-КВ.

Критериями включения в исследования являлись впервые выявленная ФЭ и информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения были неподтвержденный диагноз эпилепсии и неэпилептические приступы, отсутствие эпилептических приступов – медикаментозная и спонтанная ремиссия, возраст-зависимые эпилепсии, тяжелая соматическая патология, декомпенсация хронических заболеваний, онкологические, в том числе нейроонкологические заболевания, беременность, лактация и отказ от участия в исследовании.

Критериями исключения стали низкая приверженность к лечению, наступившая беременность, отказ от дальнейшего участия в исследовании.

В группу ОКС вошло 39 пациентов, в группу КБЗ-КВ – 35 пациентов. В группе ОКС наблюдалось 20 (51,3%) мужчин и 19 (48,7%) женщин в возрасте от 18 до 81 года (медиана возраста – 41 [Q1 26; Q3 61] год). В группу КБЗ-КВ вошло 22 (62,9%) мужчины и 13 (37,1%) женщин от 22 до 79 лет, медиана их возраста составила 43 [Q1 32; Q3 60] года. Доля пациентов молодого возраста (младше 45 лет) составила 61,5% ($n = 24$) случаев в группе ОКС и 54,3% случаев – в группе КБЗ-КВ. Статистически достоверных различий по полу и возрасту между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Большинство пациентов имели височную и лобную форму эпилепсии. В группе ОКС они составили 61,5% ($n = 24$) и 30,8% ($n = 12$) случаев соответственно. Теменная форма выявлена у 5,1% ($n = 2$), затылочная – у 2,6% ($n = 1$) пациентов. В группе КБЗ-КВ также наиболее часто

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования в группах

Клинические характеристики	Группа	
	ОКС	КБЗ-КВ
Мужчины	20 (51,3%)	22 (62,9%)
Женщины	19 (48,7%)	13 (37,1%)
Возраст (Me [Q1; Q3]), лет	41 [26; 61]	43 [32; 60]
Форма эпилепсии		
• височная	24 (61,5%)	15 (42,9%)
• лобная	12 (30,8%)	11 (31,4%)
• теменная	2 (5,1%)	6 (17,1%)
• затылочная	1 (2,6%)	3 (8,6%)
Этиологическая структура		
• глиозные изменения	15 (38,4%) ($p = 0,034$)	3 (8,6%)
• фокальная кортикальная дисплазия	0	2 (5,7%)
• кавернома	1 (2,6%)	1 (2,9%)
• склероз гиппокампа	1 (2,6%)	4 (11,4%)
• гетеротопия серого вещества	1 (2,6%)	2 (5,7%)
• отсутствие изменений	21 (53,8%)	23 (65,7%)
Частота приступов		
• очень частые (более 4 приступов в месяц)	14 (35,9%)	14 (40,0%)
• частые (1–4 приступа в месяц)	16 (41,0%)	16 (45,7%)
• редкие (менее 1 приступа в месяц)	9 (23,1%)	5 (14,3%)
Кратность приступов		
• единичные	26 (66,7%)	24 (68,6%)
• повторные	11 (28,2%)	11 (31,4%)
• статус	2 (5,1%)	0

Таблица 2

Подгруппы пациентов в зависимости от назначенной дозы ОКС и КБЗ-КВ

Дозы препаратов	Группа	
	ОКС	КБЗ-КВ
Средние (1200 мг/сут для ОКС, 800 мг/сут для КБЗ-КВ)	25 (64,1%)	12 (34,3%)
Ниже средних (менее 1200 мг/сут для ОКС, менее 800 мг/сут для КБЗ-КВ)	7 (17,9%)	19 (54,3%)
Выше средних (более 1200 мг/сут для ОКС, более 800 мг/сут для КБЗ-КВ)	7 (17,9%)	4 (11,4%)

встречались пациенты с височной формой эпилепсии (42,9%; $n = 15$), реже – с лобной формой (31,4%; $n = 11$). Теменная и затылочная формы встречались в 17,1% ($n = 6$) и 8,6% ($n = 3$) случаях соответственно.

На основании клинико-анамнестических данных, семиотики приступов и нейровизуализационных методов исследования у части пациентов были установлены этиологические причины развития заболевания. В группе ОКС ими стали: постинсультные или посттравматические глиозные изменения в 38,4% ($n = 15$) случаев, еще у трех пациентов были выявлены склероз гиппокампа ($n = 1$), гетеротопия серого вещества ($n = 1$) и кавернома ($n = 1$), на которые пришлось по 2,6% случаев. В группе КБЗ-КВ у 4 (11,4%) пациентов был выявлен склероз гиппокампа, у 3 (8,6%) пациентов – глиозные изменения, у 2 (5,7%) пациентов была выявлена ФКД и еще у 2 (5,7%) – гетеротопия серого вещества головного мозга, у 1 (2,9%) пациента – кавернома. У оставшихся пациентов, доля которых составила 53,8% ($n = 21$) в группе ОКС и 65,7% ($n = 23$) в группе КБЗ-КВ, была диагностирована неуточненная (МР-негативная) фокальная эпилепсия.

У большинства пациентов обеих групп до начала лечения наблюдались очень частые приступы, более четырех в месяц. При частоте от 1 до 4 в месяц приступы обозначались как «частые», а приступы реже раза в месяц – как «редкие». В группу ОКС было включено 35,9% ($n = 14$) пациентов с очень частыми, 41,0% ($n = 16$) – с частыми, 23,1% ($n = 9$) – с редкими приступами. В группе КБЗ-КВ их доли составили соответственно 40,0% ($n = 14$), 45,7% ($n = 16$) и 14,3% ($n = 5$).

Также был отмечен характер течения приступов. В группе ОКС приступы были одиночными у 66,7% ($n = 26$), повторными – у 28,2% ($n = 11$), у 5,1% ($n = 2$) отмечен статус приступов. В группу КБЗ-КВ вошло 68,6% ($n = 24$) пациентов с одиночными приступами и 31,4% ($n = 11$) пациентов с повторными приступами.

Клинические характеристики пациентов обеих групп представлены в таблице 1.

Достоверных различий по форме эпилепсии или частоте приступов между участниками двух групп выявлено не было ($p > 0,050$). Статистически значимые различия между группами были выявлены по этиологии эпилепсии: у пациентов в группе ОКС чаще наблюдались постинсультные и посттравматические глиозные изменения ($p = 0,034$).

В зависимости от дозы принимаемого препарата пациенты были поделены на три подгруппы. Распределение участников исследования по дозам ОКС и КБЗ-КВ представлено в таблице 2.

Все участники исследования за 6 месяцев исследования проходили пять обязательных визитов к epileптологу: 1-й (исходный) – для постановки диагноза и назначения инициального лечения, визиты со 2-го по 5-й – через 1, 2, 3, 6 месяцев от начала лечения для оценки эффективности и переносимости терапии и ее коррекции. На заключительный, шестой визит (через 12 месяцев от начала терапии) явилось 20 (51,3%) пациентов из группы ОКС и 18 (51,4%) пациентов из группы КБЗ-КВ.

На каждом из визитов анализировались жалобы, анамнез, динамика заболевания, проводилось клиническое обследование, видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГМ) длительностью не менее 4 часов. Общий и биохимический анализ крови проводился исходно и по показаниям. В ходе опроса пациентов оценивалась эффективность терапии по динамике частоты приступов, переносимость терапии – по жалобам, результатам лабораторных анализов и по результатам самоопросника пациентов SIDAED (SIDE effects of AntiEpileptic Drugs), заполняемого ими самостоятельно между посещениями врача.

Исходно у всех пациентов была зарегистрирована эпилептиформная активность. При оценке данных ВЭЭГМ проводился расчет суммарного и усредненного индекса эпилептиформной активности (ИЭА) в бодрствовании, до, во время и после сна, а также во время фрагментарных пробуждений. ИЭА рассчитывался по формуле

$$\text{ИЭА} = \frac{\text{Количество эпилептиформных разрядов}}{\text{Продолжительность стадии (мин)}} \times 100.$$

Зависимость исходов терапии от наличия/характера структурных изменений на МРТ в группе КБЗ-КВ

Исходы терапии	Наличие и характер структурных изменений на МРТ						p*
	Отсутствие изменений	Фокальная кортикальная дисплазия	Гетеротопия серого вещества	Склероз гиппокампа	Глиозные изменения	Кавернома	
Эффективность (уменьшение частоты приступов более 50%)	18 (78,3%)	2 (8,7%)	0	2 (8,7%)	1 (4,3%)	0	0,021**
Недостаточная эффективность (уменьшение частоты приступов менее 50%)	2 (50,0%)	0	0	0	1 (25,0%)	1 (25,0%)	
Отмена в связи с НЯ	3 (37,5%)	0	2 (25,0%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	0	

Примечание: * – использован критерий хи-квадрат Пирсона; ** – уровень значимости $p < 0,05$.

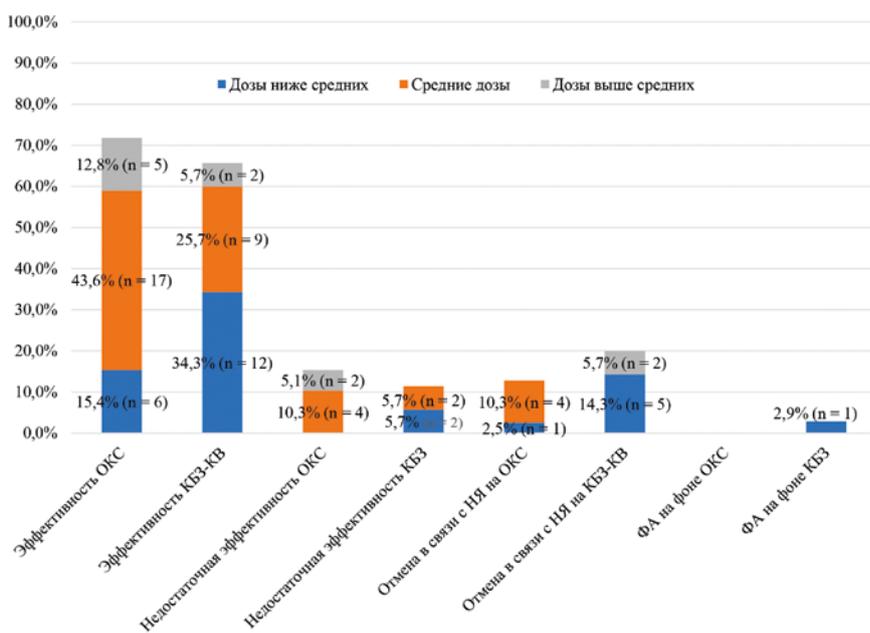


Рисунок 1. Исходы терапии в зависимости от доз ОКС и КБЗ-КВ в обеих группах

Примечание: эффективность терапии – уменьшение частоты приступов $> 50\%$, недостаточная эффективность терапии – уменьшение частоты приступов $< 50\%$, НЯ – нежелательные явления, ФА – фармакодинамическая аггравация, ОКС – окскарбазепин, КБЗ – карбамазепин с контролируемым высвобождением активного вещества, дозы ниже средних – дозы < 1200 мг/сут для ОКС и < 800 мг/сут для КБЗ, средние дозы – дозы 1200 мг/сут для ОКС и 800 мг/сут для КБЗ-КВ, дозы выше средних – дозы > 1200 мг/сут для ОКС и > 800 мг/сут для КБЗ-КВ. По оси абсцисс – исходы терапии ОКС и КБЗ-КВ, по оси ординат – процент исхода.

У $14,8\%$ ($n = 4$) пациентов эффективность терапии оказалась менее 50% . Из них двое получали КБЗ-КВ в дозе менее 800 мг/сут, двое – в дозе 800 мг/сут.

КБЗ-КВ продемонстрировал более высокую эффективность у пациентов с редкими приступами (частотой менее одного приступа в месяц) ($p = 0,042$; критерий хи-квадрат Пирсона) (табл. 3). В группе ОКС такая связь не выявлена ($p > 0,050$).

Также в группе КБЗ-КВ у пациентов без структурных изменений на МРТ ($78,3\%$; $n = 18$) эффективность препарата была выше по сравнению с таковой у пациентов с наличием структурных изменений головного мозга ($21,7\%$; $n = 5$) ($p = 0,021$) (табл. 3).

Показатель удержания на монотерапии ОКС 6 месяцев составил $71,8\%$ и несколько превысил показатель удержания на монотерапии КБЗ-КВ 6 месяцев, который оказался равен $65,7\%$, однако эта разница не была статистически значима ($p > 0,050$).

Исходы терапии в двух группах в зависимости от доз ОКС и КБЗ-КВ представлены на столбиковой диаграмме (рис. 1).

Усредненный ИЭА рассчитывался за все время исследования, а суммарный складывался из ИЭА в различных функциональных состояниях пациента.

Для статистической обработки полученных результатов использовался программный пакет Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты

Эффективность инициальной терапии

Пациенты с отменой инициальной монотерапии ввиду непереносимости или развития фармакодинамической аггравации (ФА), чья доля составила $12,8\%$ пациентов ($n = 5$) в группе ОКС и $22,9\%$ ($n = 8$) в группе КБЗ-КВ, были исключены из анализа эффективности. Фармакодинамическая аггравация в ходе исследования развилась у одного пациента на фоне приема КБЗ-КВ.

Оскарбазепин

Среди пациентов с удовлетворительной переносимостью терапии сокращение частоты приступов более чем на 50% отмечено у $82,4\%$ ($n = 28$) пациентов, недостаточным эффектом терапии оказался у 6 ($17,6\%$) пациентов, у них наблюдалось сокращение частоты приступов менее чем на 50% .

Абсолютное большинство пациентов с положительным ответом на терапию ОКС получали препарат в средней дозе 1200 мг/сут ($60,7\%$; $n = 17$). Дозы выше средней (более 1200 мг/сут) потребовались всего $21,4\%$ ($n = 6$) пациентам, дозы менее 1200 мг/сут – $17,9\%$ участников ($n = 5$).

Четверо пациентов, не достигших удовлетворительного контроля по приступам, принимали ОКС в дозе 1200 мг/сут ($n = 2$) или более 1200 мг/сут ($n = 2$).

Карбамазепин

В группе КБЗ-КВ инициальная монотерапия оказалась эффективной у $85,2\%$ ($n = 23$) пациентов. Среди них $52,2\%$ ($n = 12$) пациентов получали препарат в дозе менее 800 мг/сут, $39,1\%$ пациентов получали 800 мг/сут ($n = 9$), и всего 2 ($8,7\%$) пациентам КБЗ-КВ был назначен в дозе более 800 мг/сут.

Таблица 4
Выраженность НЯ по шкале SIDAED в зависимости гипонатриемии

Категории SIDAED	ОКС			КБЗ-КВ		
	Нормальный уровень Na	Гипонатриемия	p*	Нормальный уровень Na	Гипонатриемия	p*
2-й визит						
Общий балл	6 (4; 8)	26	0,089	7 (5; 8)	23,5 (23; 24)	0,024
3-й визит						
Общий балл	4 (2; 5)	24 (24; 24)	0,017	3 (2; 6)	23	0,086
4-й визит						
Общий балл	3 (0,5; 5,0)	–	–	2 (0; 4)	20	0,103
5-й визит						
Общий балл	3 (0; 4)	–	–	2 (0; 4)	21 (20; 22)	0,018

Примечание: * – использован критерий Манна-Уитни. Концентрация натрия в крови обязательно исследовалась на 2-м визите, а также на следующих визитах при регистрации выраженных НЯ и подозрении на гипонатриемию.

Таблица 5
Режимы терапии у пациентов в группе ОКС и КБЗ-КВ

Режим терапии	Группа	
	ОКС	КБЗ-КВ
Инициальная монотерапия	28 (71,8%)	23 (65,7%)
Альтернативная монотерапия	5 (12,8%)	8 (22,9%)
Перевод на дуотерапию	6 (15,4%)	4 (11,4%)

Нежелательные явления

Непереносимые НЯ, выраженные отклонения лабораторных показателей или ФА являлись основанием для отмены проводимой монотерапии. В группе ОКС они были зарегистрированы у 5 (12,8%) участников исследования, а в группе КБЗ-КВ – у 8 (22,9%) пациентов.

Как в группе ОКС, так и при применении КБЗ-КВ нежелательные явления отмечались обычно на этапе титрации в первые 2 месяца терапии. Оценка по шкале SIDAED у пациентов с выраженными НЯ, повлекшими отмену стартовой терапии, составляла 20 и более баллов. Наиболее частыми жалобами, предъявляемыми пациентами обеих групп, являлись жалобы со стороны центральной нервной системы (общая усталость, сонливость, снижение концентрации, забывчивость, заторможенность, головная боль), поведенческие и депрессивные симптомы (тревога, бессонница, чувство подавленности, раздражительность), нарушения зрения, диспепсические явления.

Лабораторных отклонений в клиническом анализе крови ни в одном наблюдении зарегистрировано не было, однако в биохимическом анализе повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) до 4,5 нормы отмечалось у 5 (14,3%) пациентов, получавших КБЗ-КВ. Гипонатриемия

диагностировалась при снижении уровня натрия ниже 135 ммоль/л. Гипонатриемия отмечена в 7,7% ($n = 3$) случаев в группе ОКС, а при применении КБЗ-КВ она регистрировалась в два раза чаще (14,3%; $n = 5$). При этом у пациентов с наличием гипонатриемии частота выраженных НЯ была выше на всех визитах в обеих наблюдаемых группах (табл. 4).

В группе КБЗ-КВ отмечен один случай фармакодинамической аггравации приступов у мужчины 44 лет. Исходным типом приступов были фокальные гипермоторные приступы, однако на 2-м визите приступы стали генерализованными миоклоническими. После смены КБЗ-КВ на вальпроевую кислоту приступы регрессировали.

Коррекция терапии

В случае недостаточной эффективности ОКС или КБЗ-КВ (при их удовлетворительной переносимости) к стартовому ПЭП добавлялся второй препарат. При непереносимости инициальной терапии на этапе титрации пациенты переводились на альтернативную монотерапию.

Режимы терапии у пациентов группы ОКС и КБЗ-КВ представлены в таблице 5.

В группе ОКС в ходе лечения одному пациенту была повышена доза препарата с 1200 до 1500 мг/сут на 2-м визите.

Инициальная монотерапия была заменена на дуотерапию в связи с недостаточной эффективностью у 6 (15,4%) пациентов, из них 5 (12,8%) пациентов были переведены на комбинацию ОКС и леветирацетама, 1 (2,6%) – на комбинацию ОКС и вальпроевой кислоты. После коррекции терапии 5 (12,8%) пациентов достигли контроля над приступами. Один (2,6%) пациент, переведенный на комбинацию ОКС и леветирацетама на 5-м визите, исчез из наблюдения, эффективность его лечения оценить не удалось.

Во всех 5 (12,8%) случаях непереносимости ОКС режимом альтернативной монотерапии выступил леветирацетам, назначение которого привело к контролю приступов у всех 5 пациентов.

В группе КБЗ-КВ его доза была повышена 1 (2,9%) пациенту с 800 до 1200 мг/сут через месяц после начала лечения. Пациенты с недостаточной эффективностью КБЗ-КВ были переведены на дуотерапию КБЗ-КВ с леветирацетамом (11,4%; $n = 4$), что привело к уменьшению частоты приступов более чем в 2 раза. На альтернативную монотерапию в связи с непереносимостью терапии пациентов было переведено 7 (20%) пациентов, из них 6 (17,1%) участников – на монотерапию леветирацетамом, 1 (2,9%) – на монотерапию топираматом. Пациент с ФА (2,9%) был переведен на альтернативную монотерапию вальпроевой кислотой.

Результаты ВЭЭГМ

ВЭЭГМ, проведенный на старте исследования, регистрировал эпилептиформную активность у всех участников ($n = 74$). На фоне терапии в группе ОКС и КБЗ-КВ к 5-му визиту отмечено достоверное снижение показателей усредненного, суммарного ИЭА, ИЭА до, во время и после сна с различным уровнем достоверности.

В группе КБЗ-КВ от 1-го к 5-му визиту усредненный ИЭА снизился в 2,3 раза, суммарный – в 3,5 раза, ИЭА во время сна – в 2,0 раза.

Динамика усредненного ИЭА в группе ОКС и КБЗ-КВ представлена на *рисунке 2*, суммарного ИЭА – на *рисунке 3*, ИЭА во время сна – на *рисунке 4*.

Также было выявлено, что в группе ОКС усредненный, суммарный ИЭА и ИЭА во время сна имели более высокие значения у пациентов с недостаточной эффективностью или непереносимостью терапии в течение всего периода исследования. При этом статистически достоверная разница по значениям ИЭА между исходами была обнаружена для ИЭА во время сна на 1-м визите ($p = 0,006$).

У пациентов в группе КБЗ-КВ показатели усредненного и суммарного ИЭА и ИЭА до, во время и после сна были выше у пациентов, не достигших удовлетворительного контроля по приступам или прекративших лечение в связи с НЯ.

Динамика ИЭА (усредненного, суммарного и во время сна) в зависимости от исходов терапии ОКС представлена в *таблице 6*.

Обсуждение

В настоящем исследовании доля пациентов с уменьшением частоты приступов более чем на 50% была сопоставимой в обеих группах и после исключения пациентов с непереносимостью терапии составила 82,4% ($n = 28$) и 85,2% ($n = 23$) случаев в группе ОКС и КБЗ-КВ соответственно. КБЗ-КВ переносился пациентами хуже, чем ОКС, – КБЗ был отменен в 20,0% ($n = 7$) случаев, тогда как замена препарата пациентам на терапии ОКС потребовалась всего в 12,8% ($n = 5$) случаев. Показатель удержания на инициальной монотерапии 6 месяцев составил 71,8% в группе ОКС и 65,7% – в группе КБЗ-КВ.

В обеих группах зарегистрировано достоверное уменьшение усредненного, суммарного ИЭА и ИЭА во время сна соответственно динамике приступов: в 2,4 раза, в 3,2 раза и в 2,3 раза – в группе ОКС ($p < 0,01$), в 2,3 раза, в 3,5 раза, в 2,0 раза – в группе КБЗ-КВ ($p < 0,01$), а также более высокие значения этих

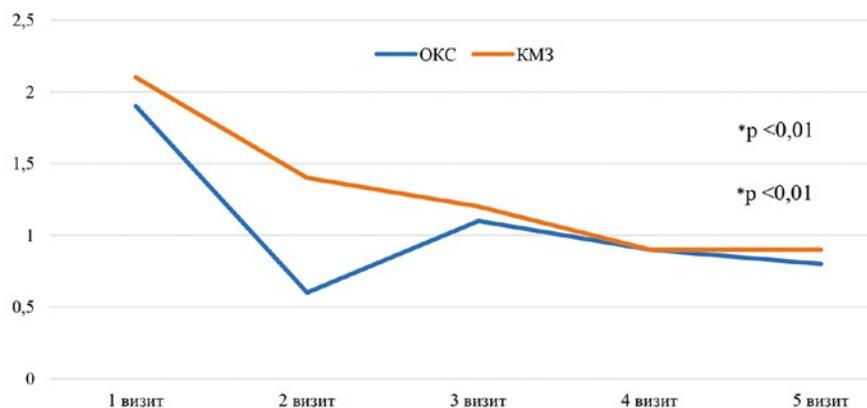


Рисунок 2. Динамика усредненного ИЭА в группе ОКС и КБЗ-КВ за 6 месяцев

Примечание: * – достоверное уменьшение усредненного ИЭА от 1-го к 5-му визиту у пациентов в группах ОКС и КБЗ (уровень значимости $p < 0,01$ – в группе ОКС, $p < 0,01$ – в группе КБЗ-КВ; критерий Фридмана). По оси абсцисс – визиты, по оси ординат – значения усредненного ИЭА.

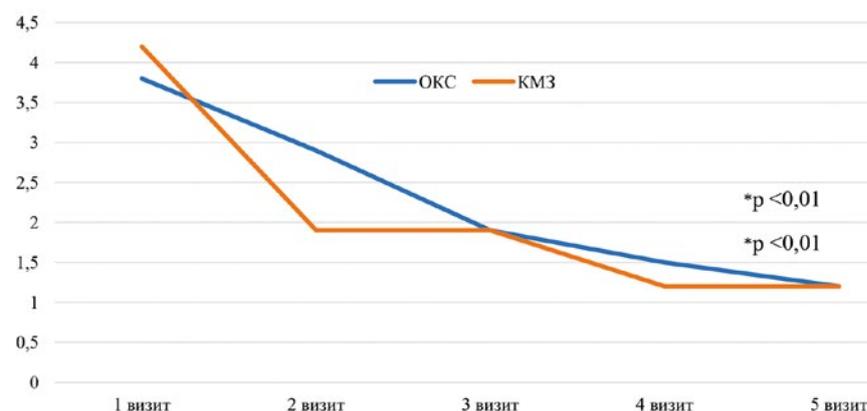


Рисунок 3. Динамика суммарного ИЭА в группе ОКС и КБЗ-КВ за 6 месяцев

Примечание: * – достоверное уменьшение суммарного ИЭА от 1-го к 5-му визиту у пациентов в группах ОКС и КБЗ (уровень значимости $p < 0,01$ – в группе ОКС, $p < 0,01$ – в группе КБЗ-КВ; критерий Фридмана). По оси абсцисс – визиты, по оси ординат – значения суммарного ИЭА.

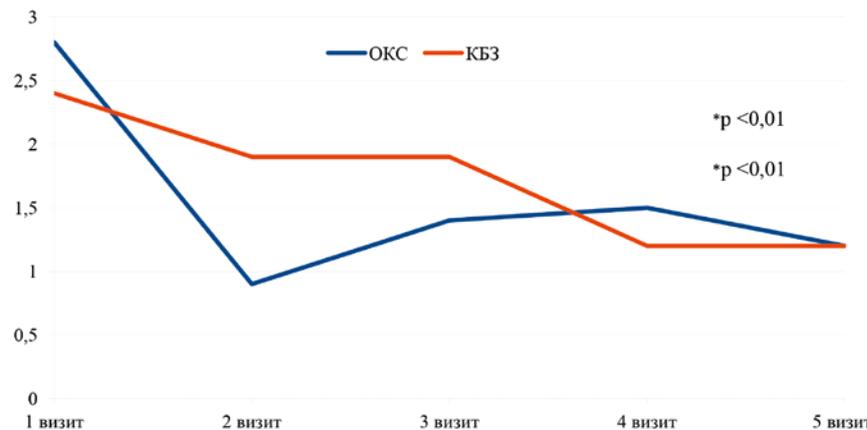


Рисунок 4. Динамика абсолютного ИЭА во сне в группе ОКС и КБЗ-КВ за 6 месяцев

Примечание: * – достоверное уменьшение абсолютного ИЭА во сне от 1-го к 5-му визиту у пациентов в группах ОКС и КБЗ (уровень значимости $p < 0,01$ – в группе ОКС, $p < 0,01$ – в группе КБЗ-КВ; критерий Фридмана). По оси абсцисс – визиты, по оси ординат – значения ИЭА во время сна.

Так, в группе ОКС за весь период наблюдения усредненный ИЭА снизился в 2,4 раза, суммарный – в 3,2 раза, ИЭА во время сна – в 2,3 раза. Усредненный ИЭА резко падал на 2-м визите и повышался на 3-м. ИЭА во время сна повышался на 3-м и 4-м визитах, однако, эти повышения уже не достигали исходных значений.

Зависимость различных ИЭА от исходов терапии на визитах 1–5 у пациентов на монотерапии ОКС

Исход терапии	Значения ИЭА усредненного					p*
	1-й визит (Me [Q1; Q3])	2-й визит (Me [Q1; Q3])	3-й визит (Me [Q1; Q3])	4-й визит (Me [Q1; Q3])	5-й визит (Me [Q1; Q3])	
Эффективность терапии	1,9 (0,9; 2,8)	0,6 (0,0; 2,0)	1,1 (0,0; 1,8)	1 (0,0; 1,6)	0,8 (0,0; 1,6)	< 0,010**
Недостаточная эффективность	3,3 (2,6; 5,5)	2,1 (2,0; 3,4)	2,2 (1,1; 3,5)	1,9 (1,6; 2,3)	1,9 (1,2; 2,0)	0,098
Непереносимость терапии	2,5 (1,1; 2,7)	1,6 (1,5; 1,7)	1 (0,7; 1,6)	0,9 (0,0; 1,0)	0, (0,0; 1,0)	0,007**
Исход терапии	Значения ИЭА суммарного					p*
	1-й визит (Me [Q1; Q3])	2-й визит (Me [Q1; Q3])	3-й визит (Me [Q1; Q3])	4-й визит (Me [Q1; Q3])	5-й визит (Me [Q1; Q3])	
Эффективность терапии	3,8 (2,3; 7,1)	2,9 (0,0; 11,6)	1,9 (0,0; 4,2)	1,5 (0,0; 2,6)	1,2 (0,0; 2,3)	< 0,010**
Недостаточная эффективность	7,0 (4,8; 20,7)	11,0 (10,0; 17,8)	3,8 (1,7; 8,3)	2,8 (2,3; 8,8)	2,5 (1,6; 2,8)	0,003**
Непереносимость терапии	8,5 (1,8; 10,7)	11,0 (10,5; 12,4)	1,5 (1,1; 2,4)	1,2 (0,0; 1,3)	1,2 (0,0; 1,4)	0,003**
Исход терапии	Значения ИЭА во время сна					p*
	1-й визит (Me [Q1; Q3])	2-й визит (Me [Q1; Q3])	3-й визит (Me [Q1; Q3])	4-й визит (Me [Q1; Q3])	5-й визит (Me [Q1; Q3])	
Эффективность терапии	2,8 (1,8; 3,9)	0,9 (0,0; 3,4)	1,4 (0,0; 2,7)	1,5 (0,0; 2,4)	1,2 (0,0; 2,1)	< 0,010**
Недостаточная эффективность	4,4 (3,7; 6,4)	3 (2,6; 4,1)	2,6 (1,7; 5,0)	2,6 (2,3; 3,1)	2,5 (1,6; 2,8)	0,095
Непереносимость терапии	1,8 (1,7; 2,1)	2,4 (1,0; 2,5)	1,5 (1,1; 2,4)	1,2 (0,0; 1,3)	1,2 (0,0; 1,4)	0,188

Примечание: * – использован критерий Фридмана; ** – уровень значимости $p < 0,05$.

ИЭА у пациентов с непереносимостью или недостаточным эффектом терапии ОКС или КБЗ-КВ по сравнению с пациентами с эффективностью стартовой терапии.

Похожие результаты были получены и в работе В. А. Карлова и соавт. (2020), изучивших показатели эффективности, переносимости и динамику ИЭА у 103 пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсии на инициальной монотерапии ОКС 12 месяцев. Доля пациентов, достигших «свободы от приступов» 12 месяцев, составила 61,2% ($n = 63$) случаев, а снижение частоты приступов вполнину наблюдалось еще у 7,8% ($n = 8$) участников. Показатель удержания на монотерапии ОКС 12 месяцев составил 69,0% [11].

В другом исследовании показатель 12 месяцев удержания на терапии пролонгированным КБЗ у взрослых с ФЭ составил 61,4%, из них 40,3% участников достигли ремиссии по приступам [10].

Пациенты взрослого возраста также наблюдались в исследовании С. Г. Бурда (2010): за 12 недель от начала терапии ОКС в качестве инициальной или альтернативной монотерапии положительная динамика по приступам наблюдалась у 93,2%, а их полное исчезновение – у трети (34,9%) участников [13].

В российской популяции у пациентов детского возраста ОКС привел к ремиссии по приступам в 81,3% случаев в течение 6 месяцев наблюдения в исследовании А. С. Петрухина и соавт. [14], и в 75% случаев при наблюдении в течение года в работе К. Ю. Мухина и соавт [15].

В работах по изучению эффективности ОКС зарубежных коллег с участием пациентов подросткового и взрослого возраста длительностью 56 недель частота ремиссии

по приступам составила от 46 до 56% [16, 17]. В исследовании ОКС в качестве инициальной терапии у взрослых пациентов Pauletto *et al.*, длившемся 6 месяцев, терапия была эффективной у 72,2% участников [18].

По данным Pauletto *et al.*, нежелательные явления возникали с частотой 2–12% [18]. В сравнительном исследовании ОКС и КБЗ в качестве инициальной монотерапии, выполненном Dam *et al.*, частота НЯ была достоверно выше в группе КБЗ, в которой у 2 пациентов терапия была прекращена в связи с возникновением лейкопении и резкого повышения показателей печеночных функций [19]. Также в исследованиях со схожим дизайном и одинаковым периодом наблюдения (12 месяцев) НЯ возникли в 13,6% случаев у взрослых и подростков ОКС и в 29,1% случаев у взрослых пациентов при применении в качестве инициальной монотерапии фокальной эпилепсии ОКС и пролонгированным КБЗ соответственно [10, 11].

В. А. Карловым и соавт. также была изучена динамика ИЭА у 103 пациентов с инициальной монотерапией ОКС: за время исследования показатель достоверно снизился в 6,9 раза ($p < 0,05$) [11]. При исследовании стартовой монотерапии пролонгированным КБЗ у 62 исследуемых ИЭА снизился в 4,3 раза ($p < 0,01$) [10].

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сходной эффективности ОКС и КБЗ-КВ в лечении впервые выявленной ФЭ у взрослых и лучшей переносимости ОКС как по общему числу НЯ, так и меньшей частоте отмены терапии ввиду НЯ.

Выраженное снижение в 2,0–3,5 раза усредненного, суммарного ИЭА и ИЭА во время сна на фоне проводимого лечения свидетельствует в пользу возможности использования этих показателей в качестве объективных прогностических маркеров динамики заболевания.

Список литературы / References

1. Авакян Г.Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. Том 6, № 4. С. 46–49. Avakyan G. N. Modern epileptology. Problems and solutions. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014. Volume 6, No. 4. P. 46–49.
2. Власов П.Н. Фокальные эпилепсии: выбор противоэпилептических препаратов у взрослых в поликлинических условиях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Спецвыпуск 1. С. 4–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-4-10>
Vlasov P. N. Partial epilepsies: Choice of antiepileptic drugs in adults in the outpatient setting. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016. Special Issue 1. P. 4–10.
3. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. 2-е изд. Москва: МИА. 2010. 405 с. Zenkov L. R. *Klinicheskaya epileptologiya [Clinical Epileptology]*. 2nd ed. Moscow: MIA. 2010. 405 p.
4. Marson A. G., Al-Kharusi A. M., Alwaidh M., Appleton R., Baker G. A., Chadwick D. W., Cramp C., Cockerell O. C., Cooper P. N., Doughty J., Eaton B., Gamble C., Goulding P. J., Howell S. J., Hughes A., Jackson M., Jacoby A., Kelleff M., Lawson G. R., Leach J. P., Nicolaidis P., Roberts R., Shackley P., Shen J., Smith D. F., Smith P. E., Smith C. T., Vanoli A., Williamson P. R. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007. Volume 369, No. 9566. P. 1000–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60460-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60460-7)
5. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Guerreiro C., Kälviäinen R., Mattson R., French J. A., Perucca E., Tomson T.; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013. Volume 54, No. 3. P. 551–63. <https://doi.org/10.1111/epi.12074>
6. *Epilepsies in children, young people and adults*. 2022. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
7. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Pelton J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., & Zuberi S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017. Volume 58, No. 4. P. 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
8. Карлов В.А., Кожокару А.Б., Власов П.Н., Самойлов А.С., Удалов Ю.Д. Монотерапия левитирацетамом при впервые выявленной эпилепсии у взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2020. Том 12, № 2. С. 93–104. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.024>
Karlov V. A., Kozhokaru A. B., Vlasov P. N., Samoilov A. S., Udalov Yu. D. Efficacy assessment of levetiracetam monotherapy in newly-diagnosed epilepsy in adults using epileptiform activity index. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020. Volume 12, No. 2. P. 93–104 (in Russ.).
9. Кожокару А.Б. Индекс эпилептиформной активности в оценке эффективности лечения эпилептической энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Том 119, № 10. С. 121–126. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119101121>
Kozhokaru A. B. Epileptiform activity index for the evaluation of treatment efficacy in patients with epileptic encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S. S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry n. a. S. S. Korsakov*. 2019. Volume 119, No. 10. P. 121–126 (In Russ.).
10. Карлов В.А., Власов П.Н., Кожокару А.Б., Орлова А.С. Эффективность и переносимость терапии пролонгированным карбамазепином впервые выявленной фокальной эпилепсии у взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Том 121, № 3. С. 31–38. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103131>
Karlov V. A., Vlasov P. N., Kozhokaru A. B., Orlova A. S. The efficacy and tolerability of extended release carbamazepine in adult patients with new-onset

epilepsy using epileptiform activity index. S. S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i psikhatrii imeni S. S. Korsakova*. 2021. Volume 121, No. 3. P. 31–38. (In Russ.).

11. Карлов В.А., Власов П.Н., Кожокару А.Б. Терапия окскарбазепином впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2020а. Том 12, № 3. С. 137–146. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.035>
Karlov V. A., Kozhokaru A. B., Vlasov P. N., Pushkar T. N., Orlova A. S. Epileptiform activity index for assessing oxcarbazepine therapy of newly-diagnosed focal epilepsy in adolescents and adults. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020. Volume 12, No. 3. P. 137–146 (in Russ.).
12. Brodie M. J., Barry S. J., Bamagous G. A., Norrie J. D., Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012. Volume 78, No. 20. P. 1548–54. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b19>
13. Бурда С.Г., Глухова Л.Ю., Бадалья О.Л. Изучение эффективности и безопасности моно- и комбинированной терапии эпилепсии окскарбазепином у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Том 110, № 6. С. 66–69.
Burd S. G., Glukhova L. Yu., Badalyan O. L. To study the efficacy and safety of mono- and combined therapy of epilepsy with oxcarbazepine in adults. S. S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i psikhatrii im. S. C. Korsakova*. 2010. Volume 110, No. 6. P. 66–69 (in Russ.).
14. Петрухин А.С., Воронкова К.В., Белоусова Е.Д., Гузева В.И., Ермоленко Н.А., Пылаева О.А., Роговина Е.Г. Оценка эффективности, переносимости и безопасности монотерапии Трилепталом® у детей с фокальными формами эпилепсии. Проспективное открытое многоцентровое 24-недельное исследование. Русский журнал детской неврологии. 2009. Том 4, № 1. С. 12–25.
Petrukhin A. S., Voronkova K. V., Belousova E. D., Guzeva V. I., Ermolenko N. A., Pylaeva O. A., Rogovina E. G. Assessment of efficacy, tolerability and safety of Trileptal® monotherapy in children with focal epilepsy. Prospective open multicentric 24-week study. *Russian Journal of Child Neurology*. 2009. Volume 4, No. 1. P. 12–25 (in Russ.).
15. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бородин Р.А., Мухина Л.Н. Сравнительная эффективность и переносимость монотерапии Депакином хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином при симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии (Исследование института детской неврологии и эпилепсии им. Святейшей Луки). Русский журнал детской неврологии. 2015. Том 10, № 1. С. 4–15. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-1-4-15>
Mukhin K. Yu., Pylaeva O. A., Borodin R. A., Mukhina L. N. Comparative efficacy and tolerability of monotherapy with depakine chronosphere, drugs of carbamazepine group with extended release and oxcarbazepine in symptomatic and cryptogenic focal epilepsy (st. Luka's Institute for Child Neurology and Epilepsy). *Russian Journal of Child Neurology*. 2015. Volume 10, No. 1. P. 4–15 (In Russ.).
16. Christe W., Krämer G., Vigonius U., Pohlmann H., Steinhoff B. J., Brodie M. J., Moore A. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997. Volume 26, No. 3. P. 451–60. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(96\)01013-3](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(96)01013-3)
17. Bill P. A., Vigonius U., Pohlmann H., Guerreiro C. A., Kochen S., Saffer D., Moore A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997. Volume 27, No. 3. P. 195–204. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(97\)00024-7](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(97)00024-7)
18. Pualetto G., Bergonzi P.; Triveneto Epilepsy Study Group. Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice. *Seizure*. 2006. Volume 15, No. 3. P. 150–5. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.12.008>
19. Dam M., Ekberg R., Løyning Y., Wallimo O., Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989. Volume 3, No. 1. P. 70–6. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(89\)90070-3](https://doi.org/10.1016/0920-1211(89)90070-3)

Статья поступила / Received 11.01.23

Получена после рецензирования / Revised 23.01.23

Принята к публикации / Accepted 24.01.23

Сведения об авторах

Ажигова Ася Магомедовна, аспирантка кафедры.
ORCID: 0000-0003-1345-1049

Власов Павел Николаевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой.
ORCID: 0000-0001-8321-5864

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Ажигова Ася Магомедовна. E-mail: asyaismyname@mail.ru

About authors

Azhigova Asya M., post-graduate student of Dept of Nervous Diseases of the Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0003-1345-1049

Vlasov Pavel N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Nervous Diseases of the Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0001-8321-5864

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Azhigova Asya M. E-mail: asyaismyname@mail.ru

Для цитирования: Ажигова А.М., Власов П.Н. Монотерапия окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением активного вещества впервые выявленной фокальной эпилепсией у взрослых (открытое сравнительное исследование). *Медицинский алфавит*. 2023; (2): 44–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-44-51>

For citation: Azhigova A. M., Vlasov P. N. Monotherapy with oxcarbazepine and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed adult focal epilepsy (open comparative study). *Medical alphabet*. 2023 (2): 44–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-2-44-51>

