

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

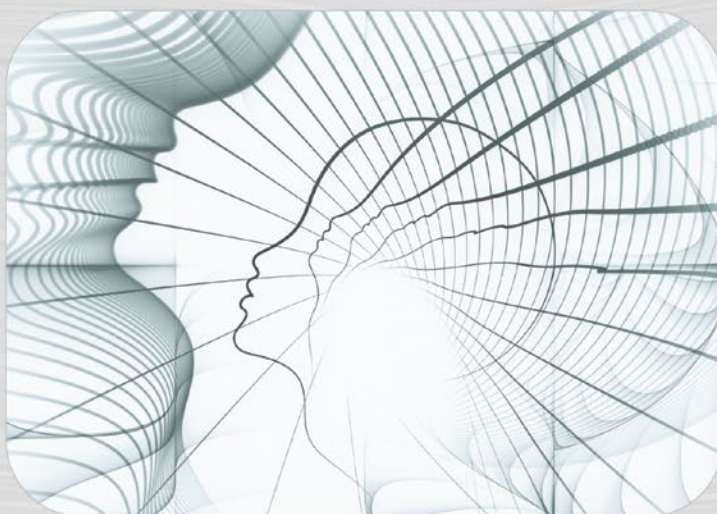
№ 14 / 2023



Neurology
& Psychiatry

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Неврология и психиатрия (2)



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



Научный сайт журнала
www.med-alfavit.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 30.05.2023.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

- 7 Диагностический скрининг риска церебрального венозного тромбоза у пациенток молодого возраста, принимающих оральные контрацептивы
М. В. Путилина, Н. В. Теплова
- 12 Влияние инсомнии на тяжесть состояния и качество жизни пациентов с ограниченными возможностями
А. Н. Акавов, Е. А. Корабельникова, М. Л. Баранов, Ю. Т. Джангильдин, У. Х. Гаджиева
- 18 Связь особенностей течения рассеянного склероза с полиморфизмами гена рецептора кальцитриола VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232)
К. В. Лунев
- 22 Винкристиновая полиневропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: клинично-инструментальная характеристика, поиск новых решений
О. В. Корякина, О. П. Ковтун, С. И. Михайловская, А. В. Резайкин, И. А. Лебедев, Е. В. Захарчук
- 27 Миодистонические болевые синдромы в патогенезе неврологических заболеваний
Н. Г. Старосельцева, Л. Г. Агасаров
- 32 Клиническая характеристика головокружений у пациентов с хронической ишемией головного мозга, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2
Л. В. Чичановская, Т. А. Слюсарь, Ю. В. Абраменко, Т. М. Некрасова
- 36 Церебральный венозный тромбоз в репродуктивном возрасте
К. Б. Манышева, Б. А. Абусуева, З. А. Абусуева, Б. Р. Багандов, Ш. З. Магомедова
- 40 Предикторы перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий
М. А. Урбан, Н. В. Комиссарова, И. И. Хазиева, И. И. Шамсутдинова
- 45 Эпилепсия у больных с глиобластомой: механизмы возникновения и проблемы лечения (часть 1)
А. В. Василенко, А. Ю. Улитин, И. А. Лебедев, Н. Р. Аблаев, М. В. Диконенко, А. С. Мансуров, М. М. Шайхов
- 51 Клинический случай применения приложения EpiTarr® при структурной фокальной эпилепсии в качестве компонента реабилитационной программы
Е. А. Народова, Н. А. Шнайдер, В. В. Народова
- 56 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:

- | | | | |
|--------|---|--------|---|
| 3.1.4 | Акушерство и гинекология (медицинские науки), | 3.1.17 | Психиатрия и наркология (медицинские науки), |
| 3.1.6 | Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), | 3.1.19 | Эндокринология (медицинские науки), |
| 3.1.7 | Стоматология (медицинские науки), | 3.1.21 | Педиатрия (медицинские науки), |
| 3.1.9 | Хирургия (медицинские науки), | 3.1.22 | Инфекционные болезни (медицинские науки), |
| 3.1.18 | Внутренние болезни (медицинские науки), | 3.1.25 | Лучевая диагностика (медицинские науки), |
| 3.1.20 | Кардиология (медицинские науки), | 3.1.30 | Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки), |
| 3.1.23 | Дерматовенерология (медицинские науки), | 3.1.33 | Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (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), | | |

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

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

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

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

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

Neurology and Psychiatry Medicine' Project Manager

Svetlana Fomina,
medalfavit@inbox.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

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

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

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

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article. Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 4.01.2002.

Frequency of publication: 35 issues per year.

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

Signed for press: 30 May, 2023.

© 2023 Medical Alphabet

Contents

- 7 Diagnostic screening for risk of cerebral venous thrombosis in young patients taking oral contraceptives**
M. V. Putilina, N. V. Teplova
- 12 Effect of insomnia on severity of condition and quality of life of patients with disabilities**
A. N. Akavov, E. A. Korabel'nikova, M. L. Baranov, Yu. T. Dzhangil'din, U. Kh. Gadzhieva
- 18 Association between course of multiple sclerosis and polymorphisms of calcitriol receptor gene VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232)**
K. V. Lunev
- 22 Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical and instrumental characteristics, search for new solutions**
O. V. Koryakina, O. P. Kovtun, S. I. Mikhailovskaia, A. V. Rezaikin, I. A. Lebedev, E. V. Zakharchuk
- 27 Myodystonic pain syndromes in pathogenesis neurological diseases**
N. G. Staroseltseva, L. G. Agasarov
- 32 Clinical characteristics of vertigo in elderly patients with chronic brain ischemia after SARS-CoV-2 coronavirus infection**
L. V. Chichanovskaya, T. A. Slyusar, Yu. V. Abramenko, T. M. Nekrasova
- 36 Cerebral venous thrombosis in reproductive age**
K. B. Manyseva, B. A. Abusueva, Z. A. Abusueva, B. R. Bagandov, Sh. Z. Magomedova
- 40 Predictors of transition from relapsing-remitting multiple sclerosis to secondary progressive**
M. A. Urban, N. V. Komissarova, I. I. Khazieva, I. I. Shamsutdinova
- 45 Epilepsy in patients with glioblastoma: Mechanisms of occurrence and problems of treatment (part 1)**
A. V. Vasilenko, A. Yu. Ulitin, I. A. Lebedev, N. R. Ablaev, M. V. Dikonenko, A. S. Mansurov, M. M. Shaikhov
- 51 Case study of use of EpiTapp® app in structural focal epilepsy as component of rehabilitation program**
E. A. Narodova, N. A. Shnayder, V. V. Narodova
- 56 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 PhD and Doctor of Sciences (habil.) (II q) in the following specialties:

- 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; (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Главный редактор журнала

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

Редакционный совет журнала

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

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

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

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

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., 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 ФГПОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия серии «Неврология и психиатрия»

Научный редактор

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

Баринев 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., 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 Эльвна (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)

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

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

Филатова Елена Глебовна (Москва), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО 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 I.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

Диагностический скрининг риска церебрального венозного тромбоза у пациенток молодого возраста, принимающих оральные контрацептивы

М. В. Путилина, Н. В. Теплова

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

РЕЗЮМЕ

Церебральный венозный тромбоз редко диагностируется у молодых пациенток – примерно 3–4 случая на миллион человек в общей популяции. Вероятно, это связано с тем, что клинические проявления ЦВТ неспецифичны и варьируют от изолированных головных болей до отдельных неврологических симптомов. С другой стороны, выявление этой патологии затруднено из-за недостаточной осведомленности врачей о диагностическом скрининге факторов риска. В последние годы на первый план выходят факторы риска, связанные с нарушениями в свертывающей системе крови (генетически обусловленные и приобретенные коагулопатии) и изменениями в сосудистой стенке, особенно у пациентов женского пола, применяющих оральные контрацептивы. Однако назначение этой группы лекарственных средств проходит без учета риска развития сосудистых осложнений, таких как тромбоз церебральных вен, поэтому концепция первичной настороженности у подростков с нарушениями менструального цикла и женщин репродуктивного возраста при назначении гормональных препаратов должна базироваться на тщательном скрининге на изменения свертывающей системы организма. Концепция первичной настороженности при назначении гормональных препаратов должна базироваться на тщательном скрининге на врожденные или приобретенные изменения свертывающей системы организма. Значимыми генетическими мутациями для диагностики считаются Лейденская и F2-протромбина G20210A, метилентетрагидрофосфатредуктазы (МТГФР), ингибитора активатора плазминогена (ПАИ-1), фактора VII, гликопротеина (GP IIIa), дефицит протеинов C, S и антитромбина. Целесообразно в скрининг включать определение витаминов группы B. У небеременных женщин фолатный дефицит может обнаруживаться только в эритроцитах, при норме в плазме. При обнаружении у пациента любой мутации необходимо обследование его ближайших родственников для уточнения их генетического профиля и своевременного применения мер профилактики в отношении тромбозов, рекомендуется замена оральных контрацептивов другими способами контрацепции. Если в анамнезе ранее имели место тромбозы, показано пожизненное лечение антикоагулянтами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: факторы риска, генетические мутации, коагулопатии, фактор Лейдена, F2-протромбин, гликопротеин, протеины C, S, антитромбин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic screening for risk of cerebral venous thrombosis in young patients taking oral contraceptives

M. V. Putilina, N. V. Teplova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Cerebral venous thrombosis is rarely diagnosed in young patients, approximately 3–4 cases per a million people in the general population. This is probably due to the fact that the clinical manifestations of CVT are nonspecific and vary from isolated headaches to individual neurological symptoms. On the other hand, the detection of this pathology is difficult due to the lack of awareness of physicians about the diagnostic screening of risk factors. In recent years, risk factors associated with disorders in the blood coagulation system (genetically determined and acquired coagulopathy) and changes in the vascular wall have come to the fore, especially in female patients using oral contraceptives. However, the prescription of this group of drugs does not take into account the risk of developing vascular complications, such as cerebral vein thrombosis, so the concept of primary vigilance in adolescents with menstrual irregularities and women of reproductive age when prescribing hormonal drugs should be based on careful screening for changes in the coagulation system. The concept of primary vigilance in the appointment of hormonal drugs should be based on careful screening for congenital or acquired changes in the coagulation system of the body. Significant genetic mutations for diagnosis are Leiden and F2-prothrombin G20210A, methylenetetrahydrophosphate reductase (MTHFR), plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, glycoprotein (GP IIIa), deficiency of proteins C, S, and antithrombin. It is advisable to include the determination of vitamins B in screening. In non-pregnant women, folate deficiency can only be detected in erythrocytes, while normal in plasma. If any mutation is found in a patient, it is necessary to examine his next of kin to clarify their genetic profile and timely use of preventive measures against thrombosis, it is recommended to replace oral contraceptives with other methods of contraception. If a history of thrombosis has previously occurred, lifelong treatment with anticoagulants is indicated.

KEYWORDS: risk factors, genetic mutations, coagulopathy, Leiden factor, F2-prothrombin, glycoprotein, proteins C, S, antithrombin.

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

Введение

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) редко диагностируется у молодых пациенток – примерно 3–4 случая на миллион человек в общей популяции [1]. Вероятно, это связано с тем, что клинические проявления

ЦВТ неспецифичны и варьируют от изолированных головных болей до отдельных неврологических симптомов, судорог или комы [2]. С другой стороны, выявление этой патологии затруднено из-за недостаточной

осведомленности врачей о диагностическом скрининге факторов риска. Ранее основными этиологическими факторами церебральных венозных тромбозов считались инфекционно-воспалительные процессы придаточных пазух носа, отиты, мастоидиты, менингиты, септические состояния, инфекции мягких тканей лица. Но в последние годы на первый план выходят состояния, так или иначе связанные с нарушениями в свертывающей системе крови (генетически обусловленные и приобретенные коагулопатии) и изменениями в сосудистой стенке, особенно у пациентов женского пола, применяющих оральные контрацептивы (содержащие дезогестрел или гестоден) [3]. По данным АНА/ААА 2011 года, в ряду протромботических факторов церебрального венозного синустромбоза (ЦВСТ) с высокой доказательностью и сильной причинно-следственной ассоциацией оказались тромбофилии наследственной этиологии, первичный антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, использование оральных контрацептивов [4, 5]. Прием ряда лекарственных препаратов может служить триггером ЦВТ [6, 7].

Тромбофилия (генетическая и приобретенная) – наиболее частая причина церебральных венозных тромбозов и инфарктов [5, 6]. В 2013 году J. Heit в руководстве *Consultative Hemostasis and Thrombosis* привел следующую классификацию тромбофилии (или признаков, ассоциированных с ней), включающей как те или иные нарушения в системе гемостаза, так и большое число патологических состояний, а также последствий медикаментозного лечения [5]. Пандемия новой коронавирусной инфекции спровоцировала развитие коагулопатий с вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС) – гипокоагуляционной формой аутоиммунной гематогенной тромбофилии с гиперактивацией иммунной системы, возможной вирусной этиологии с циркуляцией в крови антител класса IgG или IgM [7]. Нарастание частоты встречаемости антифосфолипидного синдрома отмечено при некоторых воспалительных, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, в том числе COVID-19, злокачественных новообразованиях, на фоне приема лекарственных препаратов (оральных контрацептивов, психотропных средств и проч.) [8, 9]. АФС характеризуется политромботическим синдромом, привычным невынашиванием беременности или бесплодием, аллергией к лекарственным препаратам (хинидин, гидралазин, фенотиазин) [10].

В последние годы во всем мире отмечается рост дисменореи среди подростков [11]. Для коррекции этого состояния в гинекологической практике используют оральные контрацептивы. Однако назначение этой группы лекарственных средств проходит без учета риска развития сосудистых осложнений, таких как тромбоз церебральных вен и венозный инфаркт головного мозга [12].

Таким образом, концепция первичной настроженности у подростков с нарушениями менструального цикла и молодых женщин репродуктивного возраста при назначении гормональных препаратов должна базироваться

на тщательном скрининге на врожденные или приобретенные изменения свертывающей системы организма.

Показания к скринингу

Особенно пристального внимания заслуживают молодые пациентки и подростки с жалобами на впервые возникшую интенсивную, плохо поддающуюся лечению головную боль (или в анамнезе), наличием изменений на глазном дне (застойные, отечные, гиперемизированные диски зрительных нервов, расширенные, полнокровные вены на глазном дне). В таких случаях крайне важен тщательный сбор анамнеза, в частности определение инфекционного процесса, черепно-мозговой травмы, венозного тромбоза любой локализации, использования лекарственных препаратов (особенно гормональных), способных провоцировать развитие гиперкоагуляционного состояния, семейный анамнез.

Абсолютными показаниями к скринингу риска ЦВТ при приеме оральных контрацептивов являются:

- подозрение на антифосфолипидный синдром;
- выявление тромбоза в молодом возрасте (до 40 лет);
- тромбоз любой локализации в анамнезе;
- планирование беременности при наличии ближайших родственников, перенесших тромбоз;
- семейный анамнез тромбофилии или АФС;
- привычное невынашивание беременности;
- наличие генетических мутаций и гипергомоцистеинемии (тромбофилия, гетерозиготные полиморфизмы генов: протромбина G20210A, МТГФР, PAI-I, фактора VII, ГП IIIa).

Относительные показания:

- повышенный и пониженный вес;
- малоподвижный образ жизни;
- курение;
- перенесенная коронавирусная инфекция.

Значимыми генетическими мутациями для диагностики тромбофилии считаются: Лейденская и F2- протромбина G20210A, метилентетрагидрофосфатредуктазы (МТГФР), ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), фактора VII, гликопротеина (ГП IIIa) [5]. В связи с тем, что процент пациентов с врожденными генетическими мутациями увеличивается, актуально и целесообразно обратить пристальное внимание на факторы риска развития и клинические признаки у подростков [13]. В первую очередь необходимо исключить врожденную тромбофилию, генные мутации V фактора Лейдена и протромбина G20210A, дефицит протеинов C, S и антитромбина. Подростки с генотипом 677ТТ склонны к развитию витаминдефицитного состояния по фолиевой кислоте. Целесообразно в скрининг включать определение витаминов группы В. У носителей данного полиморфизма повышен риск послеоперационной смерти вследствие тромбоземболии. У небеременных женщин, гомозиготных по данному аллелю, фолатный дефицит может обнаруживаться только в эритроцитах, а уровень фолатов в плазме может быть не нарушен.

Алгоритм лабораторного скрининга

Лабораторный скрининг должен включать определение (см. табл.):

- 1) при подозрении на врожденные тромбофилии, связанные с физиологическими антикоагулянтами:
 - антитромбина III,
 - кофактора гепарина II,
 - протеина С,
 - протеина S;
- 2) при тромбофилиях аутоиммунного и инфекционно-иммунного генеза (при АФС, иммунных тромбозах, системных иммунных заболеваниях [болезнь Бехчета], гипертрофической кардиомиопатии, затяжном иммунном эндокардите):
 - скрининг основных заболеваний;
- 3) при тромбофилиях, связанных с изменениями факторов свертывания:
 - аномалия фактора V (мутация Лейдена),
 - мутации протромбина G 20210A,
 - дефицита фактора XII (прекалликреина),
 - дисфибриногенемии;
- 4) при тромбофилиях, связанных с повышением или активацией плазменных факторов свертывания:
 - факторы свертывания VIII, VII, XI, IX, XIII.

Важно учитывать, что при лечении пациентов с дефицитом протеина С непрямые антикоагулянты у них могут возникнуть некрозы кожи в результате рикошетных тромбозов.

Для подтверждения диагноза АФС предложены лабораторные критерии [14, 15]:

- наличие волчаночного антикоагулянта (ВА);
- наличие антител к кардиолипину (аКЛ) класса IgG или IgM в среднем или высоком титре (более 40 фосфолипидных единиц ФЕ или в титре, превышающем 99 процентиль) при использовании метода иммуноферментного анализа ИФА (ELISA); 1 ФЕ равна 1 мкг антитела;
- наличие антител к бета-2-гликопротеину классов IgG и (или) IgM в титре, превышающем 99 процентиль, при использовании метода ИФА.

В последние годы в клинической практике часто встречаются случаи, напоминающие по клинической картине АФС, но негативные по «стандартным» лабораторным критериям (серонегативный АФС). Диагностика АФС у таких пациентов особенно сложна. Следует отметить, что действующие критерии АФС основаны преимущественно на мнении специалистов, а не на доказательствах исследований, поэтому к ним стоит относиться критически. При наличии у пациента клинических проявлений АФС необходимо назначить анализы на дополнительные антифосфолипидные антитела, не входящие в принятые критерии [16–18]:

- антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу;
 - АФА (антифосфолипидные антитела) класса IgA.
- В настоящее время учитываются только аутоантитела

классов IgG и IgM. Антитела класса IgA не принимаются во внимание. С другой стороны, показано, что АФА класса IgA также увеличивают риск тромбоза;

- антитела к аннексину V.

Пациентов с ЦВТ и установленной наследственной тромбофилией следует обследовать на предмет выявления тромбоза глубоких вен, который является показанием для проведения, в зависимости от клинических и гематологических показателей, краткосрочной или длительной антикоагулянтной терапии (класс I, уровень доказательности A).

У пациентов с рецидивами тромботических осложнений в анамнезе можно рассмотреть вопрос о длительной антикоагулянтной терапии (класс IIb, уровень доказательности C). В отсутствие венозного тромбоза целесообразно длительное применение антикоагулянтов или антитромбоцитарной терапии (класс IIa, уровень доказательности C) [5, 6].

Лечение венозного инфаркта головного мозга, индуцированного приемом гормональных контрацептивов у молодых пациентов с врожденной тромбофилией

При обнаружении у пациента любой мутации необходимо обследование его ближайших родственников для уточнения их генетического профиля и своевременного применения мер профилактики в отношении тромбозов, рекомендуется замена оральных контрацептивов другими способами контрацепции. Если в анамнезе ранее имели место тромбозы, показано пожизненное лечение антикоагулянтами. При наступлении беременности назначаются антикоагулянты до родов.

Таблица
Классификация тромбофилии
(адаптировано по Garcia – Horton, 2017 [6])

Врожденные (семейные или первичные) тромбофилии	
Мутация	Степень доказательств
Дефицит антитромбина III Дефицит протеина С Дефицит протеина S АПС-резистентность Мутация фактора V Лейден Мутация протромбина (20210A) Гомоцистеинурия, гипергомоцистеинемия в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина	Безусловно подтвержденные данные
Стойкое увеличение концентрации и (или) активности факторов свертывания крови: фибриногена, факторов II, VIII, IX или XI Дисфибриногенемия Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия Серповидно-клеточная анемия	Подтвержденные данные
Снижение уровня витамин К-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора Снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) Дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA) Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1)	Слабые подтвержденные данные
Полиморфизм фактора XIII (Val34Leu) Повышенный уровень активированного тромбина ингибитора фибринолиза (TAFI)	Нет подтверждающих данных

Ведение пациентов с артериальными и (или) венозными тромбозами, не набирающих критериев для достоверного АФС (серологические маркеры в низких уровнях), не отличается от ведения негативных больных с подобными тромботическими исходами (уровень доказательства 1С). Данные системного обзора свидетельствуют, что пациенты с венозным тромбозом и АФА, даже если не набирают лабораторные критерии для диагноза АФС, их лечение антикоагулянтами не отличается от ведения больных с тромбозами, не связанными с титрами АФА [5, 18, 19]. Обычно вначале назначаются гепарины – нефракционированный (обычный), или низкомолекулярные, или пентасахариды с последующим переводом на прием антагонистов витамина К (АВК) (варфарин).

Несмотря на проведение антикоагулянтной терапии варфарином (с поддержанием среднеинтенсивного уровня гипокоагуляции [2,0–3,0] и даже высокого уровня [выше 3,0]), у некоторых больных отмечаются рецидивы тромбозов. Согласно последним рекомендациям по ведению подобных пациентов альтернативой длительного приема варфарина является назначение низкомолекулярных гепаринов [18, 20]. Больные, получавшие длительно подобную терапию, не имели рецидива тромбоза. В то же время все антикоагулянты, используемые многие годы, имеют ряд побочных действий и далеки от «идеальных» антикоагулянтов. Предполагается, что новые антикоагулянты с селективной точкой приложения на факторы свертывания будут более эффективными и безопасными по сравнению с гепаринами и варфарином [21, 22]. Хотя основным препаратом является гепарин (его эффективность доказана в контролируемых исследованиях), в последние годы широко используются низкомолекулярные гепарины (НМГ): дальтепарин, надропарин, эноксапарин. Достоинствами НМГ, по сравнению с гепарином, являются меньшая частота геморрагических осложнений, крайне редкое развитие тромбоцитопении, более продолжительное действие, высокая биодоступность, отсутствие необходимости частого лабораторного контроля. Лечебная доза эноксапарина составляет 1 мг на 1 кг массы тела больного 2 раза в сутки. Далее рекомендован переход на оральные антикоагулянты (варфарин, дабигатран, апиксабан). Эти новые препараты, в настоящее время одобренные или находящиеся в испытании, для лечения и профилактики венозного тромбоза действуют непосредственно на активный участок тромбина (прямой ингибитор тромбина) дабигатран этемзилат и прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и бетриксабан [23, 24].

До настоящего момента оптимальная длительность антикоагулянтной терапии остается дискуссионным вопросом. В большинстве рекомендаций при врожденной тромбофилии прием антикоагулянтов должен продолжаться не менее 6–12 месяцев. Более длительное назначение антикоагулянтов проводится у пациентов с двумя эпизодами тромбоза или одним эпизодом церебрального венозного тромбоза при наличии наследственной

тромбофилии [25, 26]. Проведение рандомизированных контролируемых исследований по лечению АФС этими препаратами экспертами считается целесообразным [27]. Подключение в лечение подобных больных гидроксихлорохина и статинов для коррекции дислипидемии считается оправданным [28].

Заключение

Учитывая, что вероятность развития ЦВТ у женщин молодого репродуктивного возраста, принимавших оральные контрацептивы (КОК), в семь раз выше, чем вероятность тромбозов у пациенток, их не использовавших, целесообразно перед назначением препаратов этой группы проводить диагностический скрининг на выявление факторов, предрасполагающих к изменению параметров коагуляции [29, 30]. Следует помнить, что на сегодняшний день нет четких убедительных доказательств относительной безопасности КОК третьего поколения по сравнению с КОК предыдущего поколения в отношении увеличения вероятности ЦВТ, поэтому пациенткам с факторами риска тромбозов рекомендуется выбирать негормональные методы контрацепции [31–35]. Особенно пристально надо обследовать пациенток, перенесших COVID-19 [36]. Ранний скрининг факторов риска позволит предотвратить развитие ЦВТ, в том числе у коморбидных пациенток [37–39].

Список литературы / References

- Devianne, Julia & Legris, Nicolas & Crassard, Isabelle & Bellesme, Celine & Béjot, Yannick & Guidoux, Celine & Pico, Fernando & Germainaud, David & Obadia, Michael & Rodriguez, Diana & Tuppin, Philippe & Kossorotoff, Manonelle & Denier, Christian. (2021). Epidemiology, Clinical Features, and Outcome in a Cohort of Adolescents with Cerebral Venous Thrombosis. *Neurology*. 97. 10.1212/wnl.0000000000012828.
- Wu, Shuwen & Li, Jun & Lin, Kunzhe & Fang, Yi & Lin, Feng & Li, Ziqi & Xu, Yongjun & Wang, Shousen. (2022). Predictive Factors for Early-Onset Seizures in Patients with Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Frontiers in Neurology*. 13. 10.3389/fneur.2022.842807y
- Bezgin T, Kaymaz C, Akbal Ö, Yilmaz F, Tokgözü HC, Özdemir N. Thrombophilic Gene Mutations in Relation to Different Manifestations of Venous Thromboembolism: A Single Tertiary Center Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Jan; 24 (1): 100–106. DOI: 10.1177/1076029616672585. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27729560; PMCID: PMC6714624.
- Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R.D., Bushnell C.D., Cucchiara B., Cushman M., deVeber G., Ferro J.M., Tsai F.Y.; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2011; 42: 1158–1192. DOI: 10.1161/str.0b013e31820a8364.
- Heit John A. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. John A. Heit. Consultative Hemostasis and Thrombosis: Third Edition. Elsevier Inc. 2013. P. 205–239.
- Garcia-Horton A, Kovacs MJ, Abdulrehman J, Taylor JE, Sharma S, Lazo-Langner A. Impact of thrombophilia screening on venous thromboembolism management practices. *Thromb Res*. 2017 Jan; 149: 76–80. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.023. Epub 2016 Dec 1.
- Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. *Жур. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (8): 58–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
- Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2020; 120 (8): 58–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
- Теплова Н.В. Вазилип в лечении атеросклероза и гиперлипидемии. *РМЖ* 2005; 13 (2): 94–96.
- Teplova N.V. Vasilip in the treatment of atherosclerosis and hyperlipidemia. *RMJ* 2005; 13 (2): 94–96 https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/vazilip_v_lech-enii_ateroskleroza_i_giperlipidemiy
- Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело*. 2019; 4: 7–14 DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152.
- Putilina M. V., Teplova N. V. Drug safety as a priority area of domestic medicine. *Medical Business*. 2019; 4: 7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152

10. Madison JA, Duarte-García A, Zuo Y, Knight JS. Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome in adults and children. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Mar 13. DOI: 10.1097/bor.0000000000000702. [Epub ahead of print]
11. Уварова Е.В. Патология репродуктивной системы в детском и подростковом возрасте. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 186–193. Uvarova EV. Pathology of the reproductive system in childhood and adolescence. *Gynecology. National Guidelines. A brief edition*. Eds. Savelyeva GM, Sukhikh GT, Manukhina IB. M.: GEOTAR-Media. 2013; 186–193. (In Russ.)
12. Bernardine H Stegeman, Marcos de Bastos, Frits R Rosendaal, A van Hylckama Vlieg, Frans M Helmerhorst, Theo Stijnen, Olaf M Dekkers. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5298> (Published 12 September 2013). Cite this as: *BMJ* 2013; 347: f5298.
13. Sodavarapu S., Ali SW., Goyal M.. Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Bilateral Abducens Palsy in a Patient with Heterozygous Prothrombin G20210A Mutation. *Cureus*. 2019 Nov 11; 11 (11): e6124. DOI: 10.7759/cureus.6124.
14. Barbhaiya M, Zuliy S, Ahmadzadeh Y, Amigo MC, Avcin T, Bertolaccini ML et al. Development of New International Classification Criteria for Antiphospholipid Syndrome: Phase II Results [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/development-of-new-international-classification-criteria-for-antiphospholipid-syndrome-phase-ii-results/> Accessed January 24, 2020.
15. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 2010–2021. https://academic-excellence.org/resource-center/resource_files/1176-2018-06-08-150213.pdf
16. Moore Gary W., Platon S, Hussain N, White D, Thomas W, et al. International multicenter, multiparameter study to validate Taipan snake venom time as a lupus anticoagulant screening test with ecarin time as the confirmatory test: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 19. 12 (2021): 3177–3192. DOI: 10.1111/jth.15438. Epub 2021 Oct 10. PMID: 34192404.
17. Katrien M. J. Devreese, Stéphanie Zuliy, Pier Luigi Meroni. Role of antiphospholipid antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Journal of Translational Autoimmunity*. Volume 4, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100134>
18. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, et al The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49 (3): 464–468. DOI: 10.1016/j.semarth.2019.04.009. Epub 2019 May 2. PMID: 31153708; PMCID: PMC7402528.
19. Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (10): 122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>
Putilina MV. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2017; 117 (10): 122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>
20. Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. 2021 Mar; 19 (3): 607–616. DOI: 10.1111/jth.15082. Epub 2021 Feb 10. PMID: 32881236; PMCID: PMC8080439.
21. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141 (2 Suppl): e691s–736s. http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2_suppl/1s
22. D'Ipollito S, Barbaro G, Paciullo C, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 6; 24 (4): 3195. DOI: 10.3390/ijms24043195. PMID: 36834614; PMCID: PMC9966557.
23. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018 Sep 27; 132 (13): 1365–1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30002145.
24. Darlow J, Mould H. Thrombophilia testing in the era of direct oral anticoagulants. *Clin Med (Lond)*. 2021 Sep; 21 (5): e487–e491. DOI: 10.7861/clinmed.2020-1008. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34493545; PMCID: PMC8439516. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8439516>
25. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Sztot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 12; 10 (10): CD012169. DOI: 10.1002/14651858.CD012169.pub3. PMID: 33045766; PMCID: PMC8094585.
26. Flumignan RL, Civile VT, Tinôco JDS, Pascoal PI, Areias LL, Matar CF, et al Anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Mar 4; 3 (3): CD013739. DOI: 10.1002/14651858.cd013739.pub2. PMID: 35244208; PMCID: PMC8895460.
27. Hamulák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 2; 5 (5): CD012852. DOI: 10.1002/14651858.cd012852.pub2. PMID: 32358837; PMCID: PMC7195627.
28. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Фармакоэкономическая эффективность нового генерика atorvastatina – препарата тулипу больных с гиперлипидемией. *PMJ*; 2006; 14 (2): 122–126.
Teplova N.V., Evsikov E.M. Pharmacoeconomic efficiency of a new generic atorvastatin drug Tulip in patients with hyperlipidemia. *BC*; 2006; 14 (2): 122–126 https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/farmakoekonomicheskaya-effektivnosty_novogo_generika_atorvastatina_preparata_Tulip_u_b
29. Путилина М.В., Ермошкина Н.Ю., Сидельникова Л.В. Венозный инфаркт головного мозга у пациентки с тромбофилией на фоне приема гормональных препаратов. *Медицинский алфавит*. 2020; 1 (11): 10–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-10-16>
Putilina M.V., Ermoshkina N. Yu., Sidelnikova L. V. Venous cerebral infarction in patient with thrombophilia while taking hormonal drugs. *Medical Alphabet*. 2020; 1 (11): 10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-10-16>
30. А.И. Федин, Н.Ю. Ермошкина, М.В. Путилина, Ю.Д. Васильев, М.Б. Козлов, Л.В. Сидельникова. Особенности клиники и диагностики церебральных венозных тромбозов. *Клиническая физиология кровообращения*. 2014; (1): 33–43. https://cfc-journal.com/catalog/web/viewer.php?section_id=938&id=18300
A.I. Fedin, N. Yu. Ermoshkina, M. V. Putilina, Yu. D. Vasiliev, M. B. Kozlov, L. V. Sidelnikova. Features of the clinic and diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Clinical Physiology of Blood Circulation*. 2014; (1): 33–43. journal.com/catalog/detail.php?section_id=938&id=18300
31. D. Serfaty. Update on the contraceptive contraindications. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2019. V 48, S. P. 297–307, ISSN 2468-7847, <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.02.006>
32. Corinne La Vasseur, Suvi Neukam, Thomas Kartika, Bethany Samuelson Bannow, Joseph Shatzel, Thomas G. De Loughery. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management <https://doi.org/10.1002/rth2.12763>
33. Haverinen A, Kangasniemi M, Luiro K, Piltonen T, Heikinheimo O, Tapanainen JS. Ethinyl estradiol vs estradiol valerate in combined oral contraceptives – Effect on glucose tolerance: A randomized, controlled clinical trial. *Contraception*. 2021 Jan; 103 (1): 53–59. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.10.014. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33098852.
34. Amozegar F., Ronskley P.E., Sauve R., Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: A systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol*. 2015 Feb 2; 6: 7. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3389/fneur.2015.00007.
35. Путилина М.В. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (11): 65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>
Putilina MV. Current concepts about small vessel disease. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2019; 119 (11): 65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>
36. Громова ОА, Торшин И.Ю., Семенов В.А., Путилина М.В., Чучалин А.Г. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Жур. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020; 120 (11): 11–21.
Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov*. 2020; 120 (11): 11–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201111>
37. Sodavarapu S., Ali SW., Goyal M.. Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Bilateral Abducens Palsy in a Patient with Heterozygous Prothrombin G20210A Mutation. *Cureus*. 2019 Nov 11; 11 (11): e6124. DOI: 10.7759/cureus.6124.
38. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2): 71–79. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94738?ysclid=lecr0crsr470786300>
Putilina M. V. Comorbid patient in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (2): 71–79. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94738?ysclid=lecr0crsr470786300>
39. Semenov S.E., Moldavskaia I.V., Yurkevich E.A., Shatokhina M.G., Semenov A.S. Diagnosis of venous ischemic stroke. Part I (Clinical polymorphism). A review article. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 125–134. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-125-134.

Статья поступила / Received 17.05.23

Получена после рецензирования / Revised 20.05.23

Принята к публикации / Accepted 23.05.23

Сведения об авторах

Путилина Марина Викторовна, д.м.н., проф., проф. кафедры клинической фармакологии лечебного факультета. ORCID: 0000-0002-8655-8501

Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета. ORCID: 0000-0002-7181-4680

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

Автор для переписки: Путилина Марина Викторовна. E-mail: profput@mail.ru

About authors

Putilina Marina V., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0002-8655-8501

Teplova Nataliya V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0002-7181-4680

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Putilina Marina V. E-mail: profput@mail.ru

Для цитирования: Путилина М.В., Теплова Н.В. Диагностический скрининг риска церебрального венозного тромбоза у пациенток молодого возраста, принимающих оральные контрацептивы. *Медицинский алфавит*. 2023; (14): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-7-11>.

For citation: Putilina M.V., Teplova N.V. Diagnostic screening for risk of cerebral venous thrombosis in young patients taking oral contraceptives. *Medical alphabet*. 2023; (14): 7–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-7-11>.



Влияние инсомнии на тяжесть состояния и качество жизни пациентов с ограниченными возможностями

А. Н. Акавов¹, Е. А. Корабельникова², М. Л. Баранов³, Ю. Т. Джангильдин⁴, У. Х. Гаджиева⁴

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

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

³ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение влияния инсомнии на тяжесть состояния и качество жизни у пациентов с ограниченными возможностями.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование с 2019 по 2022 год, в котором приняли участие 100 пациентов. В качестве клинической модели лиц с ограниченными возможностями были выбраны пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Пациенты были разделены на две группы: основную – 50 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и страдающие инсомнией, и группу сравнения – 50 пациентов, перенесших ОНМК, без сопутствующей инсомнии. Все пациенты были обследованы с использованием шкалы Рэнкина, опросников качества сна (Питтсбургский опросник качества сна и шкала тяжести инсомнии) и опросника качества жизни SF-36.

Результаты и выводы. Исходя из результатов исследования состояние пациентов с инсомнией было тяжелее по сравнению с состоянием пациентов без таковой, что выражалось в более низких значениях по шкалам физического и особенно психического компонента качества жизни. Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса показал, что инсомния статистически значимо оказывает влияние на тяжесть состояния пациентов и психический компонент качества жизни. Проведенное исследование позволило доказать влияние инсомнии на тяжесть состояния пациентов и их качество жизни. Это указывает на актуальность выявления и коррекции нарушений сна в комплексном лечении пациентов с ограниченными возможностями, перенесшими острое нарушение мозгового кровообращения, что может повысить эффективность терапии данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсомния, качество жизни, лица с ограниченными возможностями.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансирования.

Effect of insomnia on severity of condition and quality of life of patients with disabilities

A. N. Akavov¹, E. A. Korabel'nikova², M. L. Baranov³, Yu. T. Dzhangil'din⁴, U. Kh. Gadzhieva⁴

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

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

³Main Military Clinical Hospital of the National Guard Forces, Balashikha, Russia

⁴A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

SUMMARY

Aim. To study the effect of insomnia on the severity of the condition and quality of life in patients with disabilities.

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted from 2019 to 2022, in which 100 patients participated. As a clinical model of persons with disabilities, patients who suffered cerebrovascular accidents were selected. The patients were divided into two groups: the main group – 50 patients who had suffered acute cerebrovascular accident and suffered from insomnia, and the comparison group – 50 patients who had suffered acute cerebrovascular accident, without concomitant insomnia. All patients were examined by the Rankin Scale, sleep quality questionnaires (Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire and Insomnia Severity Scale) and the SF-36 Quality of Life Questionnaire.

Results and conclusions. The study made it possible to prove the influence of insomnia on the severity of patients' condition and their quality of life. This indicates the relevance of the detection and correction of sleep disorders in the complex treatment of patients with disabilities who have suffered acute cerebrovascular accident, which can increase the effectiveness of therapy for this category of patients.

KEYWORDS: insomnia, quality of life, persons with disabilities, acute cerebrovascular accident.

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

Funding. The research has not been sponsored.

Введение

Инсомния является одной из наиболее широко распространенных проблем, с которыми сталкиваются практикующие врачи и сами пациенты [1, 2]. Несмотря на то что инсомния особенно распространена у пожилых

людей, признаки которой обнаруживаются почти у 65 % людей в возрасте 65 лет и старше, она может возникнуть в любом возрасте [3]. Пациенты с ограниченными возможностями по ряду соматических заболеваний, таких

как проблемы с дыханием, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания, подвергаются большому риску развития инсомнии [4]. У таких пациентов существенно ухудшается самочувствие в течение дня, развиваются эмоциональные расстройства, ухудшаются когнитивные функции [5, 6]. Состояния неудовлетворенности своим состоянием, эмоционального дискомфорта приводят к тому, что у индивида формируется дезадаптивное поведение, которое проявляется не только на личностном, но и на социальном уровне, что в дальнейшем может оказывать негативное влияние и на качество жизни [7]. Этот факт констатируется многочисленными работами в этой области [8–10].

В связи с вышесказанным исследование данной проблемы имеет высокую практическую значимость, в частности, с позиции изучения дополнительных возможностей для улучшения качества жизни и работоспособности пациентов с ограниченными возможностями, каковыми является улучшения качества сна.

Целью настоящего исследования было изучение влияния инсомнии на тяжесть состояния и качество жизни у пациентов с ограниченными возможностями.

Материал и методы исследования

Было проведено проспективное когортное исследование с 2019 по 2022 год, в котором приняли участие 100 пациентов. Изучали влияние инсомнии на тяжесть состояния и качество жизни у пациентов с ограниченными возможностями. В качестве клинической модели лиц с ограниченными возможностями были выбраны пациенты, перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), проходящие лечение в условиях стационара. Из общего количества вошедших в исследование пациентов были сформированы две группы. Основная – 50 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и страдающие инсомнией. Группу сравнения составили 50 пациентов, перенесших ОНМК, без сопутствующей инсомнии. Средний возраст пациентов составил $63,5 \pm 7,3$ года. Гендерный состав выборки был представлен 44 % женщин и 56 % мужчин. Критериями включения в основную группу были возраст от 40 до 70 лет, наличие перенесенного острого инсульта, подтвержденного методами нейровизуализации (КТ/МРТ головного мозга), наличие у пациентов III группы инвалидности по неврологической патологии (ОНМК), установленный диагноз хронической инсомнии согласно критериям третьей версии Международной классификации расстройств сна (МКРС-3). В критерии включения в группу сравнения входили критерии основной группы, за исключением наличия у пациентов инсомнии. Из исследования исключались: пациенты, принимавшие препараты, влияющие на сон, как минимум за неделю до начала исследования и на весь период исследования; злоупотреблявшие лекарственными средствами, алкоголем, наркотическими веществами в анамнезе; имеющие эндогенные психические заболевания и сопутствующие неврологические

заболевания, деменцию и выраженные органические расстройства, соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

Дизайн исследования включал следующие группы методов: клинико-анамнестическое, лабораторное и инструментальное (нейровизуализация, полисомнография), оценка степени ограничения возможностей (шкала Рэнкина), психометрический (опросник качества жизни SF-36), оценка качества сна, а также статистический метод. Последняя осуществлялась с использованием Питтсбургского опросника качества сна PSQI, по результатам которого сумма баллов более 5 оценивается как низкое качество сна, а 5 и менее характеризует удовлетворительный сон, а также шкалы тяжести инсомнии ISI, выделяющей следующие критерии тяжести инсомнии: 0–7 баллов – норма; 8–14 баллов – легкие нарушения сна; 15–21 – умеренные; 22–28 – выраженные нарушения сна.

Статистический анализ заключался в оценке нормальности распределения количественных переменных с помощью критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Для описания мер центральных тенденций для количественных переменных, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое и стандартное отклонение в виде $M \pm SD$. Для описания количественных переменных с распределением, отличным от нормального, применялись медиана и интерквартильные размахи в виде Me (25 %; 75 %). Категориальные и ранговые переменные были представлены как количество случаев – абсолютное число (n) и удельный вес – относительное число (%). Для оценки межгрупповых различий в несвязанных выборках по количественным переменным использовался критерий U Манна – Уитни. Для изучения влияния инсомнии на качество жизни и тяжесть состояния применялся дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. С целью решения проблемы множественных сравнений и минимизации вероятности возникновения ошибок первого рода и ложных выводов о наличии различий применялась поправка Бонферрони. Уровень критической значимости p , при котором отвергалась нулевая гипотеза, был равен 0,05.

Результаты и обсуждение

Оценка степени ограничения жизнедеятельности пациентов основной группы и группы сравнения по шкале Рэнкина показала, что медиана в основной группе составила 2 (2; 3), а в контрольной – 2 (1; 2) балла. 26 % пациентов основной группы и 12 % группы сравнения имели умеренную степень нарушения жизнедеятельности, в этом случае им требовалась помощь в повседневной деятельности, однако пациенты могли ходить самостоятельно. 56 % пациентов основной группы и 60 % группы сравнения имели легкие нарушения жизнедеятельности. Пациенты этой категории в связи с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения теряли прежнюю способность выполнять некоторые обязанности, однако в целом могли справляться с ними без посторонней помощи. Отсутствовали существенные нарушения жизнедеятельности, несмотря на наличие

Таблица 1
Степень ограничения жизнедеятельности пациентов клинических групп по шкале Рэнкина

Опросник	Основная группа	Группа сравнения	U	Уровень р
	Ме (25%; 75%)			
Шкала Рэнкина	2 (2; 3)	2 (1; 2)	885,0	0,012

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий U Манна – Уитни).

Таблица 2
Сравнительная характеристика качества сна в основной и контрольной группах по опросникам PSQI и ISI

Опросники	Основная группа	Группа сравнения	U	Уровень р
	Ме (25%; 75%)			
PSQI	8 (6; 10)	5 (4; 5)	56	< 0,0001
ISI	10 (8; 14)	6 (4; 7)	11,5	< 0,0001

Примечание: Ме – медиана, 25% – нижний квартиль, 75% – верхний квартиль; различия статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий U-Манна-Уитни).

Таблица 3
Характеристика нарушений сна по семи шкалам PSQI в основной группе

Показатели PSQI	Медиана (25%; 75%)
1-й показатель	2,0 (1,0; 2,0)
2-й показатель	1,0 (1,0; 2,0)
3-й показатель	1,0 (1,0; 2,0)
4-й показатель	1,0 (1,0; 1,0)
5-й показатель	1,0 (1,0; 2,0)
6-й показатель	0,0 (0,0; 1,0)
7-й показатель	1,0 (1,0; 1,0)

головокружения, головной боли, легких парезов, нарушений чувствительности и т.д., а имеющиеся неврологические симптомы не мешали справляться со своими повседневными обязанностями в полном объеме 12 % пациентов

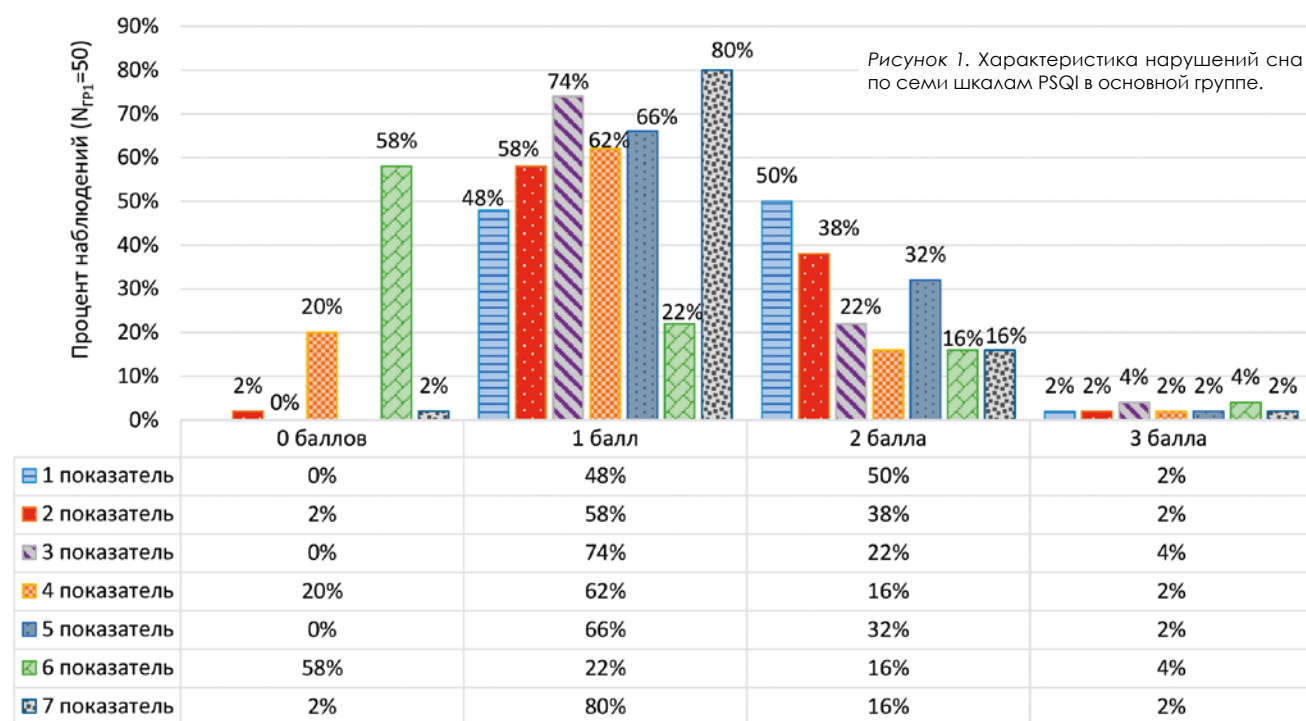
основной группы и 28 % пациентов контрольной группы. Незначительная (6 %) часть выборки основной группы имела выраженную степень нарушения жизнеспособности, выражавшуюся в неспособности ходить без посторонней помощи и справляться со своими физическими потребностями. Несмотря на равенство медиан в основной и контрольной группе по данному показателю, различия между ними были статистически значимыми ($U = 885,0; p = 0,012$), то есть тяжесть состояния в основной группе была более выраженной по сравнению с группой сравнения (табл. 1).

Для реализации цели исследования все пациенты были оценены по Питтсбургскому опроснику качества сна (PSQI) и опроснику тяжести инсомнии (ISI) (табл. 2).

Значения баллов по PSQI 8 (6; 10) в основной группе свидетельствуют о низком качестве сна. В группе сравнения все значения по опросникам PSQI и ISI находились в диапазоне нормальных значений, что соответствовало отсутствию жалоб на нарушения сна у этих пациентов. Таким образом, различия по опросникам PSQI и ISI в изучаемых группах были статистически значимы и статистически более значимо выражены в основной группе ($p < 0,0001$).

Выявленные нарушения сна в основной группе, вычисленные по семи показателям PSQI, представлены в таблице 3.

Оценка каждого показателя опросника PSQI производилась в соответствии со следующей градацией: 0 баллов по каждому компоненту соответствовало отсутствию нарушений сна, 1 балл – легким нарушениям, 2 балла – умеренным нарушениям и 3 балла – тяжелым нарушениям сна. Максимальные значения по всем показателям PSQI в 3 балла свидетельствуют о том, что часть пациентов основной группы имела тяжелые нарушения сна. Процентное соотношение пациентов, набравших то или иное количество баллов по каждому показателю PSQI, оценивая свой сон, представлено на рисунке 1.



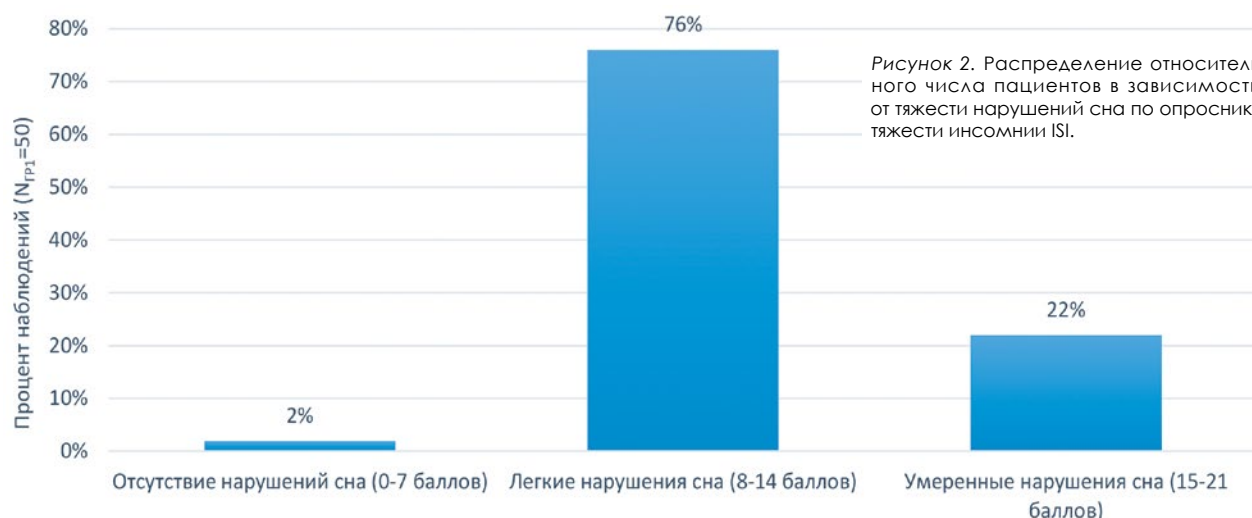


Рисунок 2. Распределение относительного числа пациентов в зависимости от тяжести нарушений сна по опроснику тяжести инсомнии ISI.

Первый показатель, свидетельствующий о том, как пациенты характеризуют свой сон за последний месяц, оценивался 48 % респондентами в 1 балл, 50 % – в 2 балла и 2 % – 3 балла.

Второй показатель складывается из двух вопросов: «Сколько времени Вам обычно требовалось, чтобы заснуть?» и «В течение прошедшего месяца как часто Вы имели проблемы со сном, из-за того, что не могли уснуть в течение 30 минут?» 58 % пациентов этот компонент оценили в 1 балл, а 38 % – в 2 балла. Лишь в 2 % случаев пациенты набирали по данному компоненту 3 балла.

Третий показатель оценивает, сколько часов в среднем пациенты спят за ночь. В 74 % случаев пациенты набирали 1 балл и в 22 % – 2 балла, 4 % – 3 балла.

Четвертый показатель оценивает отношение среднего количества часов сна за ночь ко времени, проведенному в постели. В 62 % случаев по данному показателю пациенты набирали 1 балл, в 16 % – 2 балла.

Пятый показатель предполагает ответ на вопрос о частоте проблем со сном в течение прошедшего месяца из-за: пробуждений в середине ночи или рано утром; походок в туалет; невозможности свободно дышать; громкого кашля или храпа; ощущения холода или чувства, что жарко; плохих сновидений, болей или других причин. В 66 % случаев пациенты набирали 1 балл и в 32 % случаев – 2 балла.

Шестой показатель содержит информацию о частоте приема лекарств для улучшения сна за последний месяц. По данному компоненту 58 % пациентов набирали 0 баллов и лишь в 4 % случаев – 2 балла, 1 балл – 22 %, 2 балла – 16 % пациентов.

Седьмой показатель содержит информацию о том, насколько часто за последний месяц пациентам было сложно сохранять достаточный уровень бодрствования за рулем, во время еды или общения с другими людьми, а также насколько сложно в последний месяц было сохранять достаточный настрой на выполнение обычных дел. По этому показателю 80 % пациентов набирали 1 балл, 16 % – 2 балла.

Таблица 4
Средние значения по шкалам опросника SF-36 в трех группах, баллы

Шкалы	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа	U	Уровень p
	Me (25%; 75%)				
PF	36 (33; 40)	39 (34; 42)	88 (84; 94)	$U_{1-2} = 1130,0$ $U_{1-3, 2-3} = 0,0$	$p_{adj, 1-2} = 1,0000$ $p_{adj, 1-3, 2-3} = 0,0000$
RP	3 (1; 5)	3 (1; 4)	91 (84; 93)	$U_{1-2} = 1211,0$ $U_{1-3, 2-3} = 0,0$	$p_{adj, 1-2} = 1,0000$ $p_{adj, 1-3, 2-3} = 0,0000$
BP	59 (50; 60)	60 (56; 62)	85 (79; 89)	$U_{1-2} = 983,5$ $U_{1-3, 2-3} = 0,0$	$p_{adj, 1-2} = 0,1680$ $p_{adj, 1-3, 2-3} = 0,0000$
GH	43 (40; 47)	45 (40; 52)	67 (56; 73)	$U_{1-2} = 1099,0$ $U_{1-3} = 9,5$ $U_{2-3} = 92,0$	$p_{adj, 1-2} = 0,8970$ $p_{adj, 1-3} = 0,0000$ $p_{adj, 2-3} = 0,0000$
VT	39 (35; 41)	40 (36; 42)	70 (59; 81)	$U_{1-2} = 1056,5$ $U_{1-3, 2-3} = 0,0$	$p_{adj, 1-2} = 0,5430$ $p_{adj, 1-3, 2-3} = 0,0000$
SF	38 (35; 40)	40 (38; 40)	89 (85; 94)	$U_{1-2} = 984,0$ $U_{1-3, 2-3} = 0,0$	$p_{adj, 1-2} = 0,1890$ $p_{adj, 1-3, 2-3} = 0,0000$
RE	2 (0; 3)	3 (2; 4)	68 (61; 71)	$U_{1-2} = 894,5$ $U_{1-3, 2-3} = 0,0$	$p_{adj, 1-2} = 0,0360$ $p_{adj, 1-3, 2-3} = 0,0000$
MN	33 (26; 36)	36 (36; 40)	72 (64; 79)	$U_{1-2} = 591,0$ $U_{1-3, 2-3} = 0,0$	$p_{adj, 1-2} = 0,0001$ $p_{adj, 1-3, 2-3} = 0,0000$
PHS	37 (33; 40)	38 (35; 40)	59 (52; 62)	$U_{1-2} = 1024,5$ $U_{1-3} = 0,0$ $U_{2-3} = 3,0$	$p_{adj, 1-2} = 0,3570$ $p_{adj, 1-3} = 0,0000$ $p_{adj, 2-3} = 0,0000$
MHS	31 (29; 32)	35 (32; 37)	55 (47; 62)	$U_{1-2} = 355,5$ $U_{1-3} = 0,0$ $U_{2-3} = 6,5$	$p_{adj, 1-2} = 0,0001$ $p_{adj, 1-3} = 0,0000$ $p_{adj, 2-3} = 0,0000$

Примечание: Me – медиана, 25% – нижний квартиль, 75% – верхний квартиль. Физическое функционирование (PF), ролевая деятельность (RP), телесная боль (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное состояние (RE) и психическое здоровье (MN). PHS – суммарный физический компонент качества жизни, MHS – суммарный психический компонент качества жизни. Различия статистически значимы при $p < 0,05$ – выделено полужирным шрифтом (критерий U Манна – Уитни); p_{adj} – скорректированный уровень значимости p с учетом поправки Бонферрони.

Таблица 5
Влияние инсомнии на тяжесть состояния и качество жизни
(результаты дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса)

Шкалы	Группы	Сумма рангов	Средний ранг	Критерий Краскела – Уоллиса
Шкала Рэнкина	1	2890,0	57,800	$H(1; n = 100) = 8,0137160$ $p = 0,0046$
	2	2160,0	43,200	
SF-36	PF	1	2275,5	$H(1; n = 100) = 2,9974950$ $p = 0,0834$
		2	2774,5	
	RP	1	2564,0	$H(1; n = 100) = 0,0738006$ $p = 0,7859$
		2	2486,0	
	BP	1	2704,5	$H(1; n = 100) = 1,9229880$ $p = 0,1655$
		2	2345,5	
	GH	1	2551,0	$H(1; n = 100) = 0,0333815$ $p = 0,8550$
		2	2499,0	
	VT	1	2708,5	$H(1; n = 100) = 1,6178760$ $p = 0,2034$
		2	2341,5	
	SF	1	2271,0	$H(1; n = 100) = 3,1795920$ $p = 0,0746$
		2	2779,0	
	RE	1	2169,5	$H(1; n = 100) = 6,2045960$ $p = 0,0127$
		2	2880,5	
	MH	1	1982,5	$H(1; n = 100) = 15,744150$ $p = 0,0001$
		2	3067,5	
	PHS	1	2291,0	$H(1; n = 100) = 2,6641000$ $p = 0,1026$
		2	2759,0	
	MHS	1	1554,5	$H(1; n = 100) = 45,264640$ $p = 0,0000$
		2	3495,5	

Примечание: 1 – основная группа, 2 – группа сравнения; различия между двумя группами статистически значимы при $p < 0,05$ (выделены полужирным шрифтом).

Шкала тяжести инсомнии (ISI) в основной группе показала значения 10 (8; 14) баллов с минимальным и максимальным значениями 7 и 17 баллов соответственно, что свидетельствует о том, что у пациентов данной группы наблюдались как легкие, так и умеренные нарушения сна. У 76% пациентов основной группы наблюдались легкие нарушения сна, а умеренные нарушения сна встречались у 22% пациентов (рис. 2).

Для характеристики психологического и физического аспектов качества жизни анализировались результаты опросника SF-36. В таблице 4 представлены результаты опросника SF-36 в основной группе, группе сравнения и контрольной группе.

По большинству шкал (PF, VT, SF, MH, PHS, MHS) в основной группе и группе сравнения наблюдались низкие баллы. Значения шкал RP и RE в обеих группах находились в зоне минимальных значений, определяя качество жизни как низкое. Значения шкал BP и GH в двух группах также находились в диапазоне средних значений. Различия между основной группой и группой сравнения были статистически незначимыми по всем шкалам, за исключением ряда шкал: RE ($U_{1-2} = 894,5$; $p_{adj.1-2} = 0,0360$), MH ($U_{1-2} = 591,0$; $p_{adj.1-2} = 0,0001$), MHS ($U_{1-2} = 355,5$; $p_{adj.1-2} = 0,0001$), значения которых были статистически значимо менее выражены в основной группе, чем группе сравнения, что указывало на то, что качество жизни по составляющим психический компонент качества жизни показателям было снижено больше в группе, в которой пациенты страдали сопутствующей инсомнией, в то время как влияния инсомнии на качество жизни по данным шкалам в контрольной группе не отмечалось. Наиболее низкие баллы в обеих группах наблюдались по шкалам «Ролевая деятельность» (RP) (медиана составляет 3 [1; 5] и 3 [1; 4]) и «Эмоциональное состояние» (RE), медиана которых была равна 2

(0; 3) и 3 (2; 4). Полученные данные указывают на то, что повседневная деятельность пациентов обеих групп была значительно ограничена физическим и эмоциональным состоянием. Значения шкал, представляющих психический компонент качества жизни (VT, SF, MH) находились в диапазоне низких значений, однако статистически значимые различия наблюдались только по шкале MH, снижение по которой было статистически значимо более выражено в основной группе, чем в контрольной ($U_{1-2} = 591,0$, $p_{adj.1-2} = 0,0001$). Суммарные показатели по физическому (PHS) и психическому (MHS) компонентам качества жизни составили в основной группе 37 (33; 40) и 31 (29; 32) соответственно, а в группе сравнения – 38 (35; 40) и 35 (32; 37) соответственно, что оценивалось как пониженное качество жизни.

Для более объективного сравнительного анализа приводятся данные пациентов контрольной группы (здоровые респонденты) по данному опроснику, из которых видно, что по всем шкалам наблюдались значения выше 60 баллов. При сравнении основной группы с контрольной и группы сравнения с контрольной наблюдались статистически значимые различия по всем шкалам опросника SF-36, более выраженные в основной группе и группе сравнения.

С целью оценки влияния инсомнии на тяжесть состояния пациентов и их качество жизни, а также проверки вышеприведенных вычислений был применен непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа – дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Группирующей переменной выступала группа (основная с инсомнией и группа сравнения – без инсомнии), а зависимыми переменными были степень тяжести нарушения жизнедеятельности, а также шкалы опросника качества жизни SF-36 (табл. 5).

В результате было показано, что инсомния статистически значимо оказывает влияние на тяжесть состояния пациентов, выраженную шкалой ограничения жизнедеятельности Рэнкина, а также на психический компонент качества жизни (шкалы RE, MH и MHS).

Заключение

Таким образом, пациенты основной группы имели инсомнические нарушения, которые выявлялись с помощью опросника PSQI, оценивающего качество сна, и шкалы тяжести инсомнии ISI. По результатам данных опросников, у значительной части пациентов основной группы наблюдались легкие нарушения сна, а у пятой ее части выявлялись умеренные нарушения сна. При оценке нарушений жизнедеятельности по шкале Рэнкина состояние пациентов основной группы было более тяжелым по сравнению с состоянием пациентов группы сравнения, что выражалось в более низких значениях по шкалам физического компонента качества жизни. Особенно страдал психический компонент, различия по которому статистически значимо превосходили значения в группе сравнения. Повседневная деятельность пациентов была значительно ограничена физическим состоянием и эмоциональными нарушениями, что отражалось на шкалах RP и RE в их низких значениях. Данные шкал, представляющих психический компонент качества жизни (VT, SF, MH), находились в диапазоне пониженного качества жизни, по шкале «Эмоциональное состояние» (RE) отмечались низкие баллы, что свидетельствовало об ограничении в выполнении повседневной работы, обусловленном ухудшением эмоционального состояния. Суммарные показатели по физическому (PHS) и психическому (MHS) компонентам качества жизни свидетельствовали о снижении качества жизни в целом, более заметном и статистически значимом в основной группе. Анализ результатов опросника SF-36, полученных при сравнении основной группы и группы сравнения с контрольной, показал, что обе группы одинаково статистически значимо отличались от контрольной группы. Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса показал, что инсомния статистически значимо оказывает влияние на тяжесть состояния пациентов и психический компонент качества жизни.

Доказанное нашим исследованием влияние инсомнии на тяжесть состояния пациентов и их качество

жизни указывает на актуальность выявления и коррекции нарушений сна в комплексном лечении пациентов с ограниченными возможностями, перенесшими острое нарушение мозгового кровообращения, что может повысить эффективность терапии данной категории пациентов.

Список литературы / References

1. Ford E. S., Wheaton A. G., Cunningham T. J., Giles W. H., Chapman D. P., Croft J. B. Trends in outpatient visits for insomnia, sleep apnea, and prescriptions for sleep medications among US adults: Findings from the National Ambulatory Medical Care survey 1999–2010 (in English). *Sleep*. 2014; 37 (8): 1283–1293. <https://doi.org/10.5665/sleep.3914>
2. Dopheide J. A. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care*. 2020; 26 (4): 76–84. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769>
3. Morphy H., Dunn K. M., Lewis M., Boardman H. F., Croft P. R. Epidemiology of insomnia: A longitudinal study in a UK population. *Sleep*. 2007; 30 (3): 274–280.
4. Nunes H. J. M., Queirós P. J. P. Patient with stroke: Hospital discharge planning, functionality and quality of life. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2017; 70 (2): 415–423. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0166>
5. Taylor D. J., Mallory L. J., Lichstein K. L., Durrence H. H., Riedel B. W., Bush A. J. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007; 30 (2): 213–218. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.213>
6. Pearson N. J., Johnson L. L., Nahin R. L. Insomnia, trouble sleeping, and complementary and alternative medicine. *Archives of Internal Medicine*. 2006; 166 (16): 1775–1782. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.16.1775>
7. Budhiraja R., Roth T., Hudgel D. W., Budhiraja P., Drake C. L. Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. *Sleep*. 2011; 34 (7): 859–867. <https://doi.org/10.5665/sleep.1114>
8. Shafazand S., Wallace D. M., Arheart K. L., Vargas S., Luca C. C., Moore H., Katzen H., Levin B., Singer C. Insomnia, sleep quality, and quality of life in mild to moderate parkinson's disease. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2017; 14: 412–419. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201608-625oc>
9. Каерова Е. В., Шестёра А. А., Журавская Н. С., Кантур Т. А., Козина Е. А., Репина И. Б. Анализ показателей качества жизни неврологических больных в процессе физической реабилитации. Современные проблемы науки и образования. 2020; 2. <https://doi.org/10.17513/spno.29625> URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29625> (дата обращения: 17.04.2023).
10. Каерова Е. В., Шестёра А. А., Журавская Н. С., Кантур Т. А., Козина Е. А., Репина И. Б. Analysis of indicators of the quality of life of neurological patients in the process of physical rehabilitation. Modern problems of science and education. 2020; 2. <https://doi.org/10.17513/spno.29625> URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29625> (accessed 17.04.2023).
11. Бельская Г. Н., Лукьянчикова Л. В. Качество жизни больных, перенесших ишемический инсульт в вертебрально-базиллярной системе. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 113 (12–2): 24–28.
12. Belskaya G. N., Lukyanchikova L. V. Quality of life in patients with ischemic stroke in the vertebrobasilar system. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. C. C. Korsakov*. 2013; 113 (12–2): 24–28.

Статья поступила / Received 22.04.23

Получена после рецензирования / Revised 24.04.23

Принята к публикации / Accepted 25.04.23

Сведения об авторах

Акавов Адильхан Нариманович, заочный аспирант кафедры неврологии ФПК и ППС¹. ORCID: 0000-0002-5440-5615

Корабельникова Елена Александровна, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней². E-mail: e_korabel@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4548-0012

Баранов Максим Леонидович, к.м.н., ст. врач-психотерапевт центра восстановительной медицины³. ORCID: 0000-0002-0534-8343

Джангильдин Юрий Тангирович, д.м.н., проф., проф. кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО⁴. ORCID: 0009-0004-3918-4334

Гаджиева Уммурайзат Хизриевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО⁴. ORCID: 0000-0003-3342-2819

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

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

³ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Баранов Максим Леонидович. E-mail: maks-med@mail.ru

Для цитирования: Акавов А. Н., Корабельникова Е. А., Баранов М. Л., Джангильдин Ю. Т., Гаджиева У. Х. Влияние инсомнии на тяжесть состояния и качество жизни пациентов с ограниченными возможностями. Медицинский алфавит. 2023; (14): 12–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-12-17>

About authors

Akavov Adilkhon N., post-graduate student of Dept of Neurology¹. ORCID: 0000-0002-5440-5615

Korabel'nikova Elena A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Nervous Diseases of Institute for Professional Education². ORCID: 0000-0003-4548-0012

Baranov Maksim L., PhD Med, psychotherapist at Center of Rehabilitation Medicine³. ORCID: 0000-0002-0534-8343

Dzhangil'din Yuri T., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy⁴. ORCID: 0009-0004-3918-4334

Gadzhieva Ummuraizat Kh., PhD Med, associate professor at Dept of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy⁴. ORCID: 0000-0003-3342-2819

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

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

³Main Military Clinical Hospital of the National Guard Forces, Balashikha, Russia

⁴A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Corresponding author: Baranov Maksim L. E-mail: maks-med@mail.ru

For citation: Akavov A. N., Korabel'nikova E. A., Baranov M. L., Dzhangil'din Yu. T., Gadzhieva U. Kh. Effect of insomnia on severity of condition and quality of life of patients with disabilities. *Medical alphabet*. 2023; (14): 12–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-12-17>

Связь особенностей течения рассеянного склероза с полиморфизмами гена рецептора кальцитриола VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232)

К. В. Лунев

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить связь частоты обострений и темпов прогрессирования рассеянного склероза (РС) с полиморфизмами гена рецептора кальцитриола VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 90 больных с ремиттирующим течением РС. Все пациенты – европеоиды, родились и проживали в Алтайском крае Российской Федерации. Генотипирование проводили методом TaqMan-зондов.

Результаты. Обнаружен протективный эффект TT генотипа VDR FokI (rs2228570) в отношении риска нарастания инвалидизации более 0,75 балла в год по расширенной шкале инвалидизации ($p = 0,034$). Выявлен также протективный эффект TT генотипа полиморфизма TaqI (rs731236) относительно обострений РС чаще раза в год ($p = 0,041$). Не найдено ассоциаций особенностей течения РС с другими исследованными полиморфизмами.

Заключение. Можно полагать, что полиморфизмы VDR FokI (rs2228570) и TaqI (rs731236) могут влиять на течение ремиттирующего РС. Механизмы этих влияний могут включать модуляцию иммунно-воспалительных реакций в центральной нервной системе, являющихся ключевым звеном патогенеза РС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рассеянный склероз, витамин D, VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Association between course of multiple sclerosis and polymorphisms of calcitriol receptor gene VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232)

K. V. Lunev

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

SUMMARY

Objective. To evaluate the relationship between the frequency of exacerbations and the rate of progression of multiple sclerosis (MS) and polymorphisms of the calcitriol receptor gene VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232).

Material and methods. Ninety patients with relapsing-remitting MS took part in the study. All patients are Caucasians, were born and lived in the Altai region of the Russian Federation. Genotyping was performed by TaqMan probes.

Results. A protective effect of the TT genotype VDR FokI (rs2228570) on the risk of increasing disability of more than 0.75 points per year according to the expanded disability scale was found ($p = 0.034$). The protective effect of the TT genotype of the TaqI polymorphism (rs731236) on exacerbations of MS more than once a year ($p = 0.041$) was also revealed. Associations of the MS course with other studied polymorphisms were not found.

Conclusions. It can be assumed that the VDR FokI (rs2228570) and TaqI (rs731236) polymorphisms may influence the course of relapsing-remitting MS. The mechanisms of these influences may include the modulation of immune-inflammatory responses in the central nervous system, which are a key link in the MS pathogenesis.

KEYWORDS: multiple sclerosis, vitamin D, VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232).

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

Рассеянный склероз (РС) – мультифакторное хроническое заболевание с иммуновоспалительным и нейродегенеративным поражением центральной нервной системы, которое ведет к инвалидизации пациентов, преимущественно молодого, трудоспособного возраста [1–3]. Для РС характерно межиндивидуальное варьирование течения, характеризующееся различиями частоты обострений и темпов прогрессирования неврологических расстройств [4].

Среди большого количества факторов, потенциально связанных с риском и неблагоприятным течением РС, все большее внимание уделяется дефициту и недостаточности

витамина D. Согласно современным представлениям, витамин D – это стероидный гормон с многоэтапным метаболизмом и широким спектром биологических эффектов, включающим не только классические эффекты на метаболизм кальция, но и «неклассические» иммуномодулирующие влияния [5, 6].

В разных популяциях больных РС выявлен дефицит витамина D с распространенностью от 17 до 87% [7]. Полагают, что дефицит витамина D может влиять на риск и течение РС через ослабление иммуномодулирующего влияния биологически активной формы – кальцитриола [8–10].

Статус витамина D (обеспеченность организма витамином D) примерно на 65 % зависит от генетических особенностей [11]. В свою очередь, около 90 % генетической изменчивости статуса витамина D обусловлено однонуклеотидными полиморфизмами генов ферментов метаболизма этого витамина, а также генов рецепторов кальцитриола (*VDR*) FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) [11].

В связи с этим актуально исследование взаимосвязи особенностей течения РС с полиморфизмами генов, участвующих в рецепции биологически активной формы витамина D.

Цель исследования: оценить связь частоты обострений и темпов прогрессирования рассеянного склероза РС с полиморфизмами гена *VDR* FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232).

Материалы и методы

В одномоментное исследование было включено 90 больных с ремитирующим течением РС в стадии ремиссии. Критериями исключения были: прием препаратов витамина D и (или) его активных метаболитов независимо от их дозы на протяжении последних 3 месяцев; любые хронические заболеваниями желудочно-кишечного тракта, почек из-за их потенциальной способности приводить к нарушению метаболизма витамина D; аутоиммунные заболевания, помимо РС.

Диагностику РС проводили по критериям McDonald 2010 года [12]. Тяжесть клинического состояния и степень инвалидизации определяли по двухшкальной оценочной системе Куртцке [13], которая включает характеристику восьми функциональных систем (FS) и расширенную шкалу инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Все участники исследования по фенотипическим признакам – европеоиды, по этнической принадлежности – русские, родились и постоянно проживали на территории Алтайского края. Давность последнего связанного с обострением РС курса лечения препаратами глюкокортикоидов составляла 6 и более месяцев. Характеристика участников исследования приведена в таблице 1.

На основании данных ретроспективного анализа клинических особенностей течения РС из участников исследования были сформированы подгруппы: подгруппа с высокой скоростью прогрессирования заболевания (нарастание тяжести неврологических расстройств более 0,75 балла по EDSS в год): $n = 12$, подгруппа с низкой и умеренной скоростью прогрессирования заболевания (нарастание тяжести неврологических расстройств более 0,75 балла по EDSS в год): $n = 69$.

Также из общего количества больных РС были выделены подгруппы с высокой частотой обострений заболевания (одно и более обострение в год, $n = 26$) и с низкой или умеренной частотой обострений заболевания (менее одного обострения в год, $n = 51$). Часть участников были исключены из окончательного анализа связи полиморфиз-

мов гена *VDR* в отношении течения РС из-за отсутствия обострений или прогрессирования инвалидизации после постановки диагноза РС.

Молекулярно-генетические исследования выполнены совместно с сотрудниками Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск). Для исследования полиморфизмов *VDR* FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232) ДНК выделяли из венозной крови стандартной процедурой, включающей отделение и лизирование клеток крови с последующим гидролизом белков протеиназой K, очисткой ДНК фенол-хлороформом с осаждением этанолом. Генотипирование выполняли методом TaqMan-зондов на амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, США).

Статистический анализ результатов исследования проводили в программе Statistica 13.0 (StatSoft). Отношение шансов (ОШ) оценивали методом логистического регрессионного анализа. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга проверяли по критерию хи-квадрат с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, ФРГ). Критический уровень значимости $p < 0,05$ принят для всех примененных статистических критериев. Для количественных переменных результаты представлены в виде выборочного среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$), 95 %-ного доверительного интервала (95 % ДИ).

Результаты

Не выявлено связи риска высокой скорости нарастания инвалидизации у больных РС (более 0,75 балла по EDSS в год) с аллелями и генотипами полиморфизмов *VDR* BSMI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) (табл. 2).

Напротив, обнаружен протективный эффект ТТ генотипа *VDR* FokI (rs2228570) в отношении риска высокой скорости нарастания инвалидизации (табл. 2).

Выявлен протективный эффект ТТ генотипа полиморфизма TaqI (rs731236) относительно обострений РС чаще раза в год. Не найдено ассоциации риска обострений РС с другими аллелями и генотипами полиморфизмов рецепторов кальцитриола *VDR* FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) (табл. 3).

Отмечено разнонаправленное влияние аллелей Т и С полиморфизма TaqI (rs731236) на риск обострений заболевания (табл. 3).

Таблица 1
Характеристика участников исследования

Показатель	Больные РС, $n = 90$
Возраст, лет ($M \pm SD$)	$34,78 \pm 8,40$
Пол, мужчины : женщины	54 : 36
Возраст дебюта заболевания, лет ($M \pm SD$)	$28,34 \pm 7,90$
Длительность заболевания, лет ($M \pm SD$)	$6,80 \pm 6,30$
EDSS, баллов ($M \pm SD$)	$1,93 \pm 1,30$
Скорость прогрессирования заболевания, баллов в год ($M \pm SD$)	$0,46 \pm 0,57$

Таблица 2
Относительный риск высокой скорости нарастания инвалидизации в зависимости от аллелей и генотипа VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232)

Генотипы, аллели	Количество больных РС носителей аллели/ генотипа, абс. (%)		Отношение шансов, среднее значение (95% ДИ)	Уровень значимости р
	Высокая СП, n = 12	Низкая и умеренная СП, n = 69		
VDR FokI (rs2228570)				
ТТ	5 (41,7)	10 (14,5)	0,24 (0,06–0,92)	0,034
СТ	5 (41,7)	38 (55,1)	1,72 (0,49–6,06)	0,394
СС	2 (16,6)	21 (30,4)	2,19 (0,43–11,14)	0,338
Т	15 (62,5)	58 (42,0)	0,16 (0,02–1,12)	0,061
С	9 (37,5)	80 (58,0)	6,32 (0,89–44,79)	0,061
VDR BSMI (rs1544410)				
АА	1 (8,3)	11 (16,0)	2,09 (0,24–18,45)	0,502
ГА	6 (50,0)	29 (42,0)	0,73 (0,21–2,52)	0,608
GG	5 (41,7)	29 (42,0)	1,02 (0,30–3,47)	0,981
А	8 (33,3)	51 (37,0)	1,35 (0,22–8,20)	0,742
G	16 (66,7)	87 (63,0)	0,74 (0,12–4,51)	0,742
VDR TaqI (rs731236)				
CC	1 (8,3)	10 (14,5)	1,86 (0,21–16,62)	0,571
TC	6 (50,0)	27 (39,1)	0,64 (0,18–2,24)	0,482
ТТ	5 (41,7)	32 (46,4)	1,21 (0,34–4,27)	0,763
С	8 (33,3)	47 (34,1)	1,06 (0,18–6,36)	0,947
T	1 (66,7)	91 (65,9)	0,94 (0,16–5,60)	0,947
VDR ApaI (rs7975232)				
GG	2 (16,7)	17 (24,6)	1,63 (0,32–8,42)	0,551
AG	7 (58,3)	34 (49,3)	0,69 (0,20–2,45)	0,564
AA	3 (25,0)	18 (26,1)	1,06 (0,25–4,44)	0,937
G	11 (45,8)	68 (49,3)	1,32 (0,22–7,84)	0,754
A	13 (54,2)	70 (50,7)	0,76 (0,13–4,48)	0,754

Таблица 3
Относительный риск обострений рассеянного склероза чаще раза в год в зависимости от генотипа и аллелей VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232)

Аллель, генотип	Количество больных РС носителей аллели / генотипа, абс. (%)		Отношение шансов, среднее значение (95% ДИ)	Уровень значимости р
	Одно и менее обострения в год, n = 51	Одно и более обострение в год, n = 26		
VDR FokI (rs2228570)				
TT	8 (15,7)	7 (26,9)	0,50 (0,16–1,62)	0,244
CT	27 (52,9)	13 (50,0)	1,13 (0,43–2,94)	0,807
CC	16 (31,4)	6 (23,1)	1,52 (0,50–4,61)	0,448
T	43 (42,2)	27 (51,9)	0,43 (0,10–1,80)	0,242
C	59 (57,8)	25 (48,1)	2,30 (0,56–9,53)	0,242
VDR BSMI (rs1544410)				
AA	9 (17,6)	1 (3,8)	5,36 (0,62–46,43)	0,122
GA	23 (45,1)	11 (42,3)	1,12 (0,42–2,95)	0,816
GG	19 (37,3)	14 (53,8)	0,51 (0,19–1,35)	0,167
A	41 (40,2)	13 (25,0)	4,02 (0,87–18,65)	0,071
G	61 (59,8)	39 (75,0)	0,25 (0,05–1,15)	0,071
VDR TaqI (rs731236)				
CC	8 (15,7)	1 (3,8)	4,65 (0,53–40,80)	0,159
TC	24 (47,1)	9 (34,6)	1,68 (0,62–4,52)	0,297
TT	19 (37,3)	16 (61,6)	0,37 (0,14–1,00)	0,041
C	40 (39,2)	11 (21,2)	5,79 (1,14–29,27)	0,031
T	62 (60,8)	41 (78,8)	0,17 (0,03–0,87)	0,031
VDR ApaI (rs7975232)				
GG	11 (21,6)	7 (26,9)	0,75 (0,25–2,27)	0,600
AG	27 (52,9)	14 (53,8)	0,96 (0,37–2,53)	0,940
AA	13 (25,5)	5 (19,3)	1,44 (0,44–4,68)	0,541
G	49 (48,0)	28 (53,8)	0,61 (0,15–2,50)	0,482
A	53 (52,0)	24 (46,2)	1,65 (0,40–6,78)	0,482

Обсуждение результатов

В свете возрастающего интереса к раскрытию механизмов влияния кальцитриола на процессы аутоиммунного воспаления исследователями все чаще предпринимаются попытки выявления связи особенностей течения РС с полиморфизмами генов, вовлеченных в рецепцию витамина D. Проведенное исследование указывает на то, что у проживающих в Алтайском крае больных ремиттирующим РС полиморфизмы гена VDR (FokI rs2228570 и TaqI rs731236) при определенных условиях могут быть вовлечены в формирование индивидуального паттерна течения заболевания.

Следует отметить, что в настоящее время публикации по рассматриваемому вопросу немногочисленны, а вы-

воды авторов работ весьма противоречивы. Отдельными исследователями выявлены ассоциации неблагоприятного клинического течения РС с полиморфизмами генов рецепторов витамина D, что не согласуется с результатами нашего исследования [14–16].

Учитывая противоречивость имеющихся данных, нельзя исключить, что ассоциированные с гормональной функцией кальцитриола генетические факторы, влияющие на течение РС, так же, как и факторы риска РС, могут различаться в зависимости от генотипов и особенностей внешних факторов на территории проживания пациентов. Представляются актуальными дальнейшее накопление

и последующая систематизация фактов о генетических маркерах риска недостаточности кальцитриола и их связи с течением РС в различных регионах с учетом особенностей их инсоляции.

Актуальность рассматриваемой проблемы поддерживается данными о механизмах влияния кальцитриола на иммунокомпетентные клетки. Показано, что VDR опосредуют эффекты кальцитриола на Т- и В-лимфоциты, макрофаги, Трег-клетки [9, 17–19]. В ряде исследований на животных, а также в моделях *in vitro* показаны эффекты витамина D на активность Трег, сопровождающиеся подавлением воспалительного ответа клеток Th1 и стимуляцией клеток Th2, восстановлением противовоспалительного баланса Th1 и Th2 и увеличением экспрессии противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10), а также трансформирующего фактора роста (TGFβ-1) [19, 20].

Кроме того, есть основания полагать, что кальцитриол, помимо влияния на Т-клеточное звено иммунитета, может оказывать прямой эффект и на активность аутоагрессивных В-клеток благодаря наличию участков связывания VDR в области генов, участвующих в запуске и поддержании аутоиммунной реакции, – HLA-DRB1, CD40, CXCR4 и CXCR5 [9, 20, 21].

Заключение

Можно полагать, что полиморфизмы VDR FokI (rs2228570) и TaqI (rs731236) могут влиять на течение ремитирующего РС. Механизмы этих влияний могут включать модуляцию иммунно-воспалительных реакций в центральной нервной системе, являющихся ключевым звеном патогенеза РС.

Список литературы / References

1. Бойко А. Н., Гусев Е. И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; (2–2): 92–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172292-106>
Boyko A. N., Gusev E. I. Current algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on the individual assessment of the patient. Journal of Neurology and Psychiatry n. a. S. S. Korsakov. 2017; (2–2): 92–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172292-106>
2. Скоромец А. А., Тотолян Н. А., Барбас И. М. Рассеянный склероз: критерии диагноза и современная терапия. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2005; (3): 66–76.
Skoromets A. A., Totolyan N. A., Barbass I. M. Multiple sclerosis: Diagnostic criteria and modern therapy. New St. Petersburg Medical Gazette. 2005; (3): 66–76.
3. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 5-е изд. 2016; 272.
Schmidt T. E., Yakhno N. N. Multiple sclerosis: A guide for doctors. Moscow: MEDpress-inform, 5th ed. 2016; 272.
4. Рассеянный склероз. Клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов; Национальное общество нейрорадиологов; Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний; Российский комитет исследователей рассеянного

склероза. М., 2022. Дата размещения: 13.07.2022. ID:739. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/рассеянный-склероз-кп-рб-2022/17221>

- Multiple sclerosis. Clinical guidelines. All-Russian Society of Neurologists; National Society of Neuroradiology; Medical Association of Physicians and Centers for Multiple Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases; Russian committee of researchers of multiple sclerosis. M., 2022. Placement date: 07/13/2022. ID:739. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/multiple-sclerosis-cr-rf-2022/17221>
5. Micalea A. A., Bagnoud M., Chan A., Hoepner R. Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2020; (11): 781. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00781>
6. Zahoor I. S., Haq E. Vitamin D and Multiple Sclerosis: An Update Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis. Brisbane (AU): Codon Publications. 2017; Chapter 5. <https://doi.org/10.15586/codon.multiplesclerosis.2017.ch5>
7. Mei L., Ponsonby A. L., Dwyer T. et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. J Neurol. 2007; (254): 581–590. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0315-8>
8. Cui X., Gooch H., Petty A. et al. Vitamin D and the brain: Genomic and nongenomic actions. Mol Cell Endocrinol. 2017; (453): 131–143. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.035>
9. Dankers W., Colin E. M., van Hamburg J. P., Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. Front Immunol. 2017; (7): 697. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>
10. Walsh J. S., Bowles S., Evans A. L. Vitamin D in obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017; (6): 389–394. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000371>
11. Ruiz-Ballesteros A. I., Meza-Meza M. R., Vizmanos-Lamotte B., et al. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. Int J Mol Sci. 2020; (24): 9626. <https://doi.org/10.3390/ijms21249626>
12. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B., et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Annals of neurology. 2011; (2): 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
13. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983; (11): 1444–1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
14. Agliardi C., Guerini F. R., Saresella M., et al. Vitamin D receptor (VDR) gene SNPs influence VDR expression and modulate protection from multiple sclerosis in HLA-DRB1*15-positive individuals. Brain, behavior, and immunity. 2011; (7): 1460–1467. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.05.015>
15. Niino M., Fukazawa T., Yabe I., et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in multiple sclerosis and the association with HLA class II alleles. J. Neurol. Sci. 2000; (177/1): 65–71. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00336-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00336-1)
16. Křenek P., Benešová Y., Bienertová-Vašková J., Vašková J. The Impact of Five VDR Polymorphisms on Multiple Sclerosis Risk and Progression: A Case-Control and Genotype-Phenotype Study. J Mol Neurosci. 2018; 64 (4): 559–566. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1034-1>
17. Lu M., Taylor B. V., Körner H. Genomic Effects of the Vitamin D Receptor: Potentially the Link between Vitamin D, Immune Cells, and Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2018; (9): 477. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00477>
18. de Abreu D. A. F., Eyles D., Feron F. Vitamin D, aneuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. Psychoneuroendocrinology. 2009; (Vol. 34, Suppl 1): 265–277. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.023>
19. Smolders J., Thewissen M., Peelen E et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. PLoS One. 2009; (Vol. 4, No. 8): e6635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006635>
20. Disanto G., Morahan J. M., Barnett M. H. et al. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. Neurology. 2012; (Vol. 78, No. 11): 823–832. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318249f6f0>
21. Jahromi S. R., Sahraian M. A. et al. Iranian consensus on use of vitamin D in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2016; (16): 76. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0586-3>

Статья поступила / Received 09.04.23

Получена после рецензирования / Revised 13.04.23

Принята к публикации / Accepted 16.04.23

Сведения об авторе

Лунев Константин Валерьевич, врач-невролог, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО. ORCID: 0000-0002-1875-3890

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

Для переписки: Лунев Константин Валерьевич. E-mail: lunev-k@mail.ru

About author

Lunev Konstantin V., neurologist, assistant at Dept of neurology and neurosurgery. ORCID: 0000-0002-1875-3890

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

For correspondence: Lunev Konstantin V. E-mail: lunev-k@mail.ru

Для цитирования: Лунев К. В. Связь особенностей течения рассеянного склероза с полиморфизмами гена рецептора кальцитриола VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), Apal (rs7975232). Медицинский алфавит. 2023; (14): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-18-21>.

For citation: Lunev K. V. Association between course of multiple sclerosis and polymorphisms of calcitriol receptor gene VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), Apal (rs7975232). Medical alphabet. 2023; (14): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-18-21>.

Винкристиновая полиневропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: клинико-инструментальная характеристика, поиск новых решений

О. В. Корякина^{1,2}, О. П. Ковтун¹, С. И. Михайловская², А. В. Резайкин¹, И. А. Лебедев³, Е. В. Захарчук³

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

²ГАОУ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить клиническую и электромиографическую характеристику винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Материалы и методы. В одноцентровом проспективном когортном исследовании участвовало 106 детей с острым лимфобластным лейкозом в возрасте от 3 до 17 лет, имеющих винкристиновую полиневропатию, проводили анализ клинических и электромиографических данных.

Результаты. В большинстве случаев у 84,9% (n = 90) больных винкристиновая полиневропатия дебютировала на индукционном этапе химиотерапии. В клинической картине преобладали сочетанные неврологические нарушения в 67,9% (n = 72) случаев, при этом доминировали сенсорные и моторные расстройства. Сенсорная дисфункция проявлялась преимущественно болью в нижних конечностях, изменения со стороны двигательной сферы характеризовались развитием дистальных парезов нижних конечностей. У 66,0% (n = 70) больных неврологические расстройства соответствовали II степени тяжести по шкале токсичности (NCI-CTCAE). По данным ЭНМГ-исследования, у всех детей регистрировалась моторная аксональная невропатия малоберцовых нервов.

Заключение. Результаты исследования показали, что клиническая картина винкристиновой полиневропатии сопровождается сенсорными и моторными симптомами. В настоящее время для верификации нейротоксического осложнения применяют комплекс клинико-инструментальных методов. Основным объективным методом диагностики является электромиографическое исследование. Однако возможности его лимитированы для определения клинических проявлений, связанных с сенсорными нарушениями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: химиотерапия, полиневропатия, электромиография, острый лейкоз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical and instrumental characteristics, search for new solutions

O. V. Koryakina^{1,2}, O. P. Kovtun¹, S. I. Mikhailovskaia², A. V. Rezaykin¹, I. A. Lebedev³, E. V. Zakharchuk³

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

SUMMARY

Objective. To evaluate clinical and electroneuromyographic characteristics of vincristine polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Materials and methods.** A single-centre prospective cohort study involved 106 children with acute lymphoblastic leukemia, aged 3 to 17 years, with vincristine polyneuropathy; clinical and electroneuromyographic data were analyzed.

Results. In the majority of cases, 84.9% (n = 90) of patients, vincristine polyneuropathy debuted during the induction phase of chemotherapy. The clinical picture was dominated by combined neurological disorders in 67.9% (n = 72) cases, with sensory and motor disorders dominating. Sensory dysfunction was manifested predominantly by pain in the lower extremities, changes in the motor sphere were characterized by the development of distal paresis of the lower extremities. In 66.0% (n = 70) of patients, neurological disorders corresponded to the 2nd degree of severity according to the toxicity scale (NCI-CTAE). According to the ENMG study, all children had motor axonal neuropathy of the peroneal nerves.

Conclusions. The results of the study showed that the clinical picture of vincristine polyneuropathy is accompanied by sensory and motor symptoms. Currently, a complex of clinical and instrumental methods is used to verify the neurotoxic complication. The main objective method of diagnosis is an electroneuromyographic study. However, its capabilities are limited for determining the clinical manifestations associated with sensory disorders.

KEY WORDS: chemotherapy, polyneuropathy, electromyography, leukemia.

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

Актуальность

Среди онкологической патологии в детском возрасте преобладают онкогематологические заболевания, при этом ведущее место занимает острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), частота которого достигает 80% и более [1]. Благодаря современным методам диагностики и программной химиотерапии значительно улучшились прогноз и выжива-

емость больных [2–4]. Однако, несмотря на эффективность лечения, исход патологии в ряде случаев определяется токсичностью химиотерапевтических препаратов. Применение высокодозной и интенсивной полихимиотерапии сопровождается развитием различных побочных эффектов, среди них часто встречается поражение нервной системы [5–7].

Препаратом первой линии для лечения ОЛЛ у детей является винкристин, который относится к алкалоидам растительного происхождения и представляет собой класс агентов, первоначально полученных из барвинка розового (лат. *Vinca rosea*). Одним из частых и значимых побочных эффектов при применении препарата является периферическая полиневропатия, ее частота встречаемости варьирует и составляет от 30 до 100% [8, 9].

Винкристиновая полиневропатия может приводить к снижению дозы или прерыванию жизненно важного противоопухолевого лечения, что влияет на исход основного заболевания [10, 11]. Полиневропатия, индуцированная винкристином, сопровождается неврологическими нарушениями, которые делятся на три категории: сенсорные, моторные и вегетативные. Известно, что преобладает поражение сенсорных и моторных волокон периферических нервов с развитием соответствующих неврологических симптомов [12].

Сенсорные изменения обычно начинаются с дистальных отделов конечностей и проявляются преимущественно болью в нижних конечностях. Моторная невропатия проявляется главным образом развитием мышечной слабости и утратой диапазона движений стоп и голеностопных суставов, связанных с поражением мышц, иннервируемых малоберцовым нервом [13, 14].

Ведущим инструментальным методом диагностики периферической полиневропатии является электронейромиографическое исследование, которое позволяет уточнить локализацию, тип, характер и степень поражения периферических нервов [15]. В ряде работ показано, что у пациентов, получающих винкристин, изменения электронейромиографических показателей характеризуются аксональным поражением моторных волокон периферических нервов [16, 17].

Несмотря на изучение винкристиновой полиневропатии, остаются нерешенные вопросы, связанные с диагностикой, стандартизацией ведения таких пациентов, что создает необходимость углубленного изучения данной проблемы.

Цель исследования: оценить клиническую и электронейромиографическую характеристику винкристиновой полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Материалы и методы

Для достижения цели проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, в котором участвовало 106 детей с ОЛЛ в возрасте от 3 до 17 лет, имеющих винкристиновую полиневропатию. Пациенты находились на лечении в областной детской клинической больнице (ОДКБ) Екатеринбург в 2019–2020 годах.

Острый лимфобластный лейкоз был установлен на основании стандартных диагностических критериев. Все дети получали специфическое лечение по протоколу ALL-MB-2015.

Критерии невключения в исследование: больные с критическим состоянием по основному заболеванию, пациенты с органическим поражением нервной системы. В исследуемой когорте больных проведена оценка неврологического статуса по стандартной методике с применением валидизированных шкал и опросников [18, 19].

Неврологическая токсичность оценивалась по шкале токсичности National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI–CTCAE), версия 5.0 от 2017 года [20].

Пациентам выполнена стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) нервов нижних конечностей с исследованием моторных волокон *n. tibialis*, *n. peroneus profundus* и сенсорных волокон *n. peroneus superficialis*, *n. suralis*. Сравнительный анализ полученных данных исследуемой группы детей проводился с общепринятыми нормативными значениями [21]. Допустимость проведения исследования и его приемлемость были одобрены локальным этическим комитетом ОДКБ. От законных представителей пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы Jamovi (версия 2.3.18). Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах) для каждой категории. Все количественные признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала, Me (Q1–Q3).

Результаты

В исследуемую группу вошли 106 детей в возрасте от 3 до 17 лет со средним возрастом $6,55 \pm 3,98$ года (медиана 5 [3–9] лет). Мальчиков было 51,8% ($n = 55$), девочек – 48,1% ($n = 51$). В большинстве случаев полиневропатия манифестировала на индукционном этапе химиотерапии у 84,9% ($n = 90$) пациентов с появлением симптомов на $18,12 \pm 8,51$ -й день (медиана 16 [11–23] дней). В ее клинической картине преобладали сочетанные неврологические нарушения, отмеченные у 67,9% ($n = 72$) больных. Одним из самых распространенных была комбинация сенсорных и моторных симптомов, встречаемая у 51,4% ($n = 37$) пациентов. Сочетание других симптомокомплексов неврологических расстройств регистрировалось практически в равной степени.

Количество детей, имеющих совокупность сенсорной, моторной и вегетативной дисфункций, составило 19,4% ($n = 14$). Изолированные расстройства наблюдались в 32,1% ($n = 34$) случаев, из них практически у одинакового числа пациентов выявлялись моторные и сенсорные расстройства – 41,2% ($n = 14$) и 38,2% ($n = 13$) соответственно.

Проявления вегетативной невропатии имелись у 20,6% ($n = 7$) больных из числа лиц с изолированными нарушениями (табл. 1).

При оценке степени тяжести винкристиновой полиневропатии с помощью шкалы NCI–CTCAE у большинства детей, 66,0% ($n = 70$), выявленные неврологические нарушения соответствовали II степени тяжести, наиболее тяжелые проявления III степени отмечались у 30,2% ($n = 32$), и в 3,8% ($n = 4$) случаев определялась нейротоксичность I степени.

Среди жалоб пациентов, имеющих сенсорные нарушения, в большинстве случаев регистрировались боли. Наиболее часто они локализовались в нижних конечностях – у 66,7% ($n = 50$) больных.

Следующим качественным расстройством следует отметить парестезии, которые возникали у половины боль-

Таблица 1
Клиническая характеристика винкристиновой полиневропатии
у детей исследуемой группы

Характер неврологических нарушений	Общее количество пациентов n = 106		
	Количество	Процент по отношению к количеству в группе	Процент по отношению к общему количеству больных
Сочетанный	72	–	67,9
• сенсорные и моторные	37	51,4	34,9
• сенсорные и вегетативные	11	15,3	10,4
• моторные и вегетативные	10	13,9	9,4
• сенсорные, моторные и вегетативные	14	19,4	13,2
Изолированный	34	–	32,1
• моторные	14	41,2	13,2
• сенсорные	13	38,2	12,3
• вегетативные	7	20,6	6,6

Таблица 2
Анализ результатов показателей по шкале NIS-LL (средний балл)
у детей исследуемой группы

Показатель	Функция	Средний балл, M ± m Медиана, Me (Q1–Q3)	Общее количество больных (n = 87)	
			Количество	Процент
Мышечная сила	Сгибание в тазобедренном суставе	3,51 ± 1,44 4,0 (2,0–4,0)	13	14,9
	Разгибание в тазобедренном суставе	6,00 6,0 (6,0–6,0)	1	1,1
	Сгибание в коленном суставе	3,51 ± 1,44 4,0 (2,0–4,0)	3	3,4
	Разгибание в коленном суставе	2,00 2,0 (2,0–2,0)	1	1,1
	Сгибание в голеностопном суставе	3,71 ± 1,52 4,0 (2,0–4,0)	7	8,0
	Разгибание в голеностопном суставе (тыльное сгибание)	4,39 ± 1,69 4,0 (3,5–6,0)	65	74,7
	Сгибание пальцев стопы	2,62 ± 0,88 2,6 (2,3–2,9)	2	2,3
	Разгибание пальцев стопы	2,77 ± 0,95 2,0 (2,0–4,0)	26	30,0
Рефлексы	Коленный	2,25 ± 0,65 2,0 (2,0–2,0)	51	58,6
	Голеностопный	2,82 ± 0,97 2,0 (2,0–4,0)	87	100,0
Чувствительность большой палец стопы (дистальная фаланга)	Тактильная	2,00 2,0 (2,0–2,0)	9	10,3
	Болевая	2,00 2,0 (2,0–2,0)	2	2,3
	Вибрационная	2,00 2,0 (2,0–2,0)	17	19,5
	Мышечно-суставное чувство	1,90 ± 0,30 2,0 (2,0–2,0)	11	12,6

Примечание. Критерии балльной оценки. Мышечная сила: 0 баллов – при норме; 1 балл – при снижении на 25%; 2 балла – при снижении на 50%; 3 балла – при снижении на 75% (где 3,25 – движение с усилием, 3,50 – движение без усилия, 3,75 – сокращение мышц без движения); 4 балла – при параличе. Рефлексы: 0 баллов – норма; 1 балл – снижение; 2 балла – отсутствие. Чувствительность: 0 баллов – норма; 1 балл – снижение; 2 балла – отсутствие.

ных, 54,7% ($n = 41$), из числа детей с сенсорными нарушениями. При этом на парестезии в нижних конечностях указывали 45,3% ($n = 34$) пациентов.

Анализ жалоб, связанных с моторными нарушениями, показал, что практически у всех больных отмечалась слабость в ногах, 98,7% ($n = 74$), которая в 66,7% ($n = 50$) случаев привела к нарушению походки. Третья часть, 34,7% ($n = 26$), детей испытывали трудности при ходьбе по лестнице, а каждый пятый ребенок, 20,0% ($n = 15$), не мог стоять, не придерживаясь руками и самостоятельно ходить.

Для количественной оценки неврологических симптомов, выявленных при осмотре, применяли модифицированную шкалу NIS «Балл невропатических нарушений – нижние конечности» (Neuropathy Impairment Score – Low Limbs, NIS-LL). При анализе мышечной силы у большинства детей наблюдалось нарушение

функции дистальных отделов нижних конечностей со снижением силы мышц при разгибании в голеностопных суставах – у 74,7% ($n = 65$) пациентов, средний балл составил $4,39 \pm 1,69$ (медиана 4,0 [3,5–6,0] балла).

В 30,0% ($n = 26$) случаев возникала дисфункция при разгибании пальцев стоп (средний балл $2,77 \pm 0,95$, медиана 2,0 [2,0–4,0] балла). Тестирование рефлекторной сферы показало снижение или отсутствие голеностопных рефлексов у всех больных – 100,0% ($n = 87$) и коленных рефлексов – у 58,6% ($n = 51$) исследуемых, со средним баллом $2,82 \pm 0,97$ (медиана 2,0 [2,0–4,0] балла) и $2,25 \pm 0,65$ (медиана 2,0 [2,0–2,0] балла) соответственно.

Среди чувствительных нарушений отмечалось снижение вибрационной у 17 (19,5%) человек, и практически одинаково изменения касались тактильной и мышечно-суставной чувствительности (табл. 2). При этом в основном превалировала симметричность выявленных неврологических симптомов.

С целью объективизации поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов нижних конечностей проводилось ЭНМГ-исследование, которое в настоящее время является основным методом диагностики полиневропатии. Как видно из таблицы 3, были выявлены низкие значения амплитуды М-ответа при стимуляции малоберцовых нервов в трех точках справа (медиана в точке 1 – 1,9 [1,2–2,8]; в точке 2 – 1,6 [1,1–2,7]; в точке 3 – 1,7 [1,1–2,9] мВ) и слева (медиана в точке 1 – 1,8 [1,2–2,6]; в точке 2 – 1,7 [1,2–2,6]; в точке 3 – 1,7 [1,2–2,4] мВ).

В то же время медиана значений СРВ как на проксимальных, так и на дистальных участках нервов находилась в пределах нормы (соответственно справа – 48,8 [46,3–51,4], 50,9 [44,6–58,8] м/с и слева – 47,6 [45,1–50,4], 48,1 [44,4–56,9] м/с).

Полученные данные свидетельствуют об аксональном типе поражения моторных волокон малоберцовых нервов. При исследовании сенсорных нервов нижних конечностей показатели амплитуды ПД S-ответа и СРВ были в норме.

Таким образом, в изучаемой группе детей по результатам проведенного ЭНМГ-исследования регистрировалась моторная аксональная невропатия малоберцовых нервов.

Обсуждение

Винкристиновая полиневропатия является одним из частых и значимых осложнений химиотерапии при лечении ОЛЛ у детей, присоединение которой может усугублять тяжесть состояния больного, определять формирование инвалидности и ограничивать жизненно важную противоопухолевую терапию. Винкристиновую полиневропатию относят к дозозависимым осложнениям [22, 23]. В то же время ряд исследователей отмечают развитие нейротоксического осложнения в течение первого месяца химиотерапии [24, 25]. В проведенном исследовании показано, что винкристиновая полиневропатия у большинства детей манифестировала на индукционной этапе лечения. Следует отметить, что в этот период препарат назначается многократно в течение короткого временного интервала, в отличие от других этапов лечения.

В клинической картине полиневропатии в исследуемой группе больных доминировали сенсорные расстройства. Среди чувствительных нарушений преобладали симптомы раздражения в виде боли в нижних конечностях. К распространенным неврологическим проявлениям следует отнести и изменения со стороны двигательной сферы с развитием дистальных парезов нижних конечностей. По шкале токсичности (NCI-CTCAE) преобладали больные, имеющие неврологические нарушения II степени тяжести.

В целом полученные данные по клинической картине винкристиновой полиневропатии были сопоставимы с описанными наблюдениями в научных публикациях [12, 26].

На ЭНМГ у больных в большинстве случаев отмечались признаки двустороннего аксонального поражения с преимущественным вовлечением моторных волокон малоберцовых нервов. Важно подчеркнуть, что в группу больных вошли дети как с моторными, так и сенсорными симптомами. Между тем, по результатам проведенного ЭНМГ-исследования, отмечались изменения, демонстрирующие вовлечение только моторных волокон малоберцовых нервов. Объяснение

Таблица 3
Результаты ЭНМГ-исследования у детей исследуемой группы

Оценка моторных волокон		
Исследуемый нерв	Амплитуда М-ответа, мВ (норма > 3,0) Медиана, Ме (Q1–Q3)	СРВ, м/с (норма > 40) Медиана, Ме (Q1–Q3)
<i>N. tibialis (dextra)</i>	7,1 (5,3–9,0)	49,5 (45,2–53,3)
<i>N. tibialis (sinistra)</i>	6,3 (5,0–8,8)	49,8 (47,5–52,6)
<i>N. peroneus profundus (dextra)</i>		
точка 1	1,9 (1,2–2,8)	
точка 2	1,6 (1,1–2,7)	48,8 (46,3–51,4)
точка 3	1,7 (1,1–2,9)	50,9 (44,6–58,8)
<i>N. peroneus profundus (sinistra)</i>		
точка 1	1,8 (1,2–2,6)	
точка 2	1,7 (1,2–2,6)	47,6 (45,1–50,4)
точка 3	1,7 (1,2–2,4)	48,1 (44,4–56,9)
Оценка сенсорных волокон		
Исследуемый нерв	Амплитуда ПД S-ответа, мкВ (норма 5,0–30,0) Медиана, Ме (Q1–Q3)	СРВ, м/с (норма > 40) Медиана, Ме (Q1–Q3)
<i>N. peroneus superficialis (dextra)</i>	9,1 (6,9–13,2)	46,9 (43,9–51,4)
<i>N. peroneus superficialis (sinistra)</i>	10,9 (6,0–15,4)	47,2 (45,7–50,7)
<i>N. suralis (dextra)</i>	10,1 (6,9–12,5)	45,7 (41,9–48,9)
<i>N. suralis (sinistra)</i>	10,2 (7,7–14,9)	44,3 (41,5–49,3)

Примечание: *dextra* – справа; *sinistra* – слева; *n. tibialis* – большеберцовый нерв; *n. peroneus profundus* – глубокий малоберцовый нерв; *n. peroneus superficialis* – поверхностный малоберцовый нерв; *n. suralis* – икроножный нерв. М-ответ – моторный ответ, СРВ – скорость распространения возбуждения, ПД – потенциал действия, мВ – милливольт, м/с – метров в секунду, мкВ – микровольт.

такой диссоциации, вероятно, связано с возможностью метода оценивать проводимость по крупным нервным волокнам, которые отвечают за моторную функцию и такую чувствительность, как вибрационная, тактильная и мышечно-суставная.

Преобладающие сенсорные нарушения у детей исследуемой группы характеризовались болевым синдромом. Как известно, расстройство болевой чувствительности при полиневропатии связывают с вовлечением тонких нервных волокон, поражение которых не регистрируется с помощью ЭНМГ-исследования [27, 28], что делает их диагностику особенно сложной.

Среди способов подтверждения невропатии тонких волокон выделяют биопсию кожи с оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон, количественное сенсорное тестирование, количественное тестирование судомоторного аксон-рефлекса, микронейрографию, лазер-вызванные потенциалы [29, 30]. Однако использование данных методов в рутинной клинической практике малодоступно, что связано с их трудоемкостью. Соответственно создается необходимость поиска новых решений, направленных на диагностику винкристиновой полиневропатии.

Заключение

Нейротоксические осложнения химиотерапии остаются актуальной проблемой, которая требует дальнейшего изучения с целью совершенствования методов диагностики. Одним из распространенных химиоиндуцированных неврологических расстройств является винкристиновая полиневропатия.

По результатам представленного исследования показано, что у большинства больных наблюдалось сочетание сенсорных и моторных нарушений, изменения на электронейромиограмме характеризовали аксональное поражение моторных волокон. Для верификации полиневропатии неврологи полагаются на клиническое обследование больного и ЭНМГ-исследование в качестве объективного метода, который имеет ограничения по его применению для постановки диагноза. Поэтому актуальным направлением является поиск доступных методов исследований, которые можно будет использовать в качестве информативных диагностических критериев.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность заместителю главного врача по онкологии и гематологии областной детской клинической больницы к. м. н. Л. Г. Фечиной за неоценимую помощь в организации и проведении исследования, врачу функциональной диагностики А. В. Репаковой за участие в проведении нейрофизиологических исследований.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., В.В. Старинский В.В., Шахзадоев А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Kaprin A.D., V.V. Starinsky V.V., Shakhzadov A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow. P.A. Herzen Institute of Medical Research – Branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. [Russian]
2. Румянцев А.Г., Карачунский А.И. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 88. № 4. С. 19–27. Rumyantsev A.G., Karachunsky A.I. Optimization of therapy of acute lymphoblastic leukemia in children in Russia. Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2009. Vol. 88. No. 4. Pp. 19–27. [Russian]
3. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95. № 4. С. 11–22. Rumyantsev A.G. Evolution of acute lymphoblastic leukemia treatment in children. Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2016; 95 (4): 11–22. [Russian]
4. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология 2020; 15 (3): 12–26. Shervashidze M.A., Valiev T.T. Improving treatment programs for acute lymphoblastic leukemia in children: Emphasis on minimal residual disease. Oncohematology 2020; 15 (3): 12–26. [Russian]
5. Demidowicz E., Pogorzala M., Łęcka M., Żółnowska H., Marjańska A., Kubicka M., Kurylo-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kołtan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J. Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia: Sixty years of progress. Anticancer Res 2019; 39 (9): 5203–7.
6. Щугарева А.М., Иова А.С., Иванова О.В., Бойченко Э.Г., Гарбузова И.А., Станчева Н.В., Бондаренко С.Н., Хуторная Т.А., Зубаровская Л.С. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014; 8 (4): 60–68. Shchugareva A.M., Iova A.S., Ivanova O.V., Boychenko E.G., Garbuzova I.A., Stancheva N.V., Bondarenko S.N., Khotornaya T.A., Zubarovskaya L.S. Neurological complications in acute leukemia in children. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2014; 8 (4): 60–68. [Russian]
7. Sioka C., Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. Cancer Chemother Pharmacol. 2009; 63 (5): 761–767.
8. Gombor S., Dewan P., Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. Indian J Pediatr. 2010; 77 (1): 97–100.
9. Yang QY, Hu YH, Guo HL, Xia Y, Zhang Y, Fang WR, Li YM, Xu J, Chen F, Wang YR, Wang TF. Vincristine-induced peripheral neuropathy in childhood acute lymphoblastic leukemia: Genetic variation as a potential risk factor. Front Pharmacol. 2021; 12: 771487.
10. Flatters SJL, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy (CIPN): A narrative review. Br J Anaesth. 2017; 119 (4): 737–749.
11. Nama N, Barker MK, Kwan C, et al. Vincristine-induced peripheral neurotoxicity: A prospective cohort. Pediatr Hematol Oncol. 2020; 37 (1): 15–28.
12. Madsen M.L., Due H., Ejskær N., Jensen P., Madsen J., Dybkær K. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: A systematic review. Cancer Chemother. Pharmacol. 2019; 84: 471–485.

13. Jongen J.L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies in hematological malignancies. J.L. Jongen, A. Broijl, P. Sonneveld. Neurooncol. January 2015; 121 (2): 229–237.
14. Bjornard K.L., Gilchrist L.S., Inaba H., Diouf B., Hockenberry M.J., Kadan-Lottick N.S., Bowers D.C., Dolan M.E., Ullrich N.J., Evans W.E., Ness K.K. Peripheral neuropathy in children and adolescents treated for cancer. Lancet Child Adolesc Health. 2018; 2 (10): 744–754.
15. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. М.: Горячая линия – Телеком, 2022. 248 с. Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. Polyneuropathies: Diagnostic and treatment algorithms. Moscow: Linie Telefonica – Telecom, 2022. 248. [Russian]
16. Дельягин В.М., Сердюк О.А., Корепанова Е.А., Мякишева Т.А. Состояние нервно-мышечного аппарата у детей на фоне химиотерапии по данным электрофизиологических методов исследования. Практическая медицина. 2014; 8 (79): 92–98. Delyagin V.M., Serdyuk O.A., Korepanova E.A., Myakisheva T.A. The state of the neuromuscular apparatus in children on the background of chemotherapy according to electrofunctional research methods. Practical medicine. 2014; 8 (79): 92–98.
17. Kavcic M., Koritnik B., Krzan M., Velikonja O., Prelog T., Stefanovic M., Debeljak M., Jazbec J. Electrophysiological studies to detect peripheral neuropathy in children treated with vincristine. J Pediatr Hematol Oncol. 2017; 39 (4): 266–271.
18. Невмержицкая К.С., Корякина О.В., Львова О.А., Овсова О.В., Ковтун О.П., Волкова Л.И. Методика осмотра и оценки неврологического статуса у детей. Уч. пособие. ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России. Екатеринбург. 2016. 55 с. Nevmerzhietskaya K.S., Koryakina O.V., Lvova O.A., Ovsova O.B., Kovtun O.P., Volkova L.I. Methods of examination and assessment of neurological status in children. Textbook. Ural State Medical University. Yekaterinburg. 2016. 55 p. [Russian]
19. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: Практическая медицина, 2018. 696 с. Belova A.N. Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. M.: Practical Medicine, 2018. 696 p. [Russian]
20. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): v. 5.0. November 27, 2017. U.S. Department of Health and Human Services, et al. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
21. Санадзе А.Г., Касаткина А.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. М.: Геотар-Медиа, 2022. 80 с. Sanadze A.G., Kasatkina A.F. Clinical electromyography for practical neurologists. M.: Geotar-Media, 2022. 80 p. [Russian]
22. Ness K.K., DeLany J.P., Kaste S.C., Mulrooney D.A., Pui C.H., Chemaitilly W., Karlage R.E., Lanctot J.Q., Howell C.R., Lu L., Srivastava D.K., Robison L.L., Hudson M.M. Energy balance and fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015; 125 (22): 3411–9.
23. Kanbayashi Y., Hosokawa T., Okamoto K., Konishi H., Otsuji E., Yoshikawa T., Takagi T., Taniwaki M. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. Anticancer Drugs. 2010; 21 (9): 877–81.
24. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain. 2014; 155 (12): 2461–2470.
25. Rosca L., Robert-Boire V., Delisle J.F., Samson Y., Perreault S. Carboplatin and vincristine neurotoxicity in the treatment of pediatric low-grade gliomas. Pediatr. Blood Cancer. 2018; 65: 27351.
26. Gilchrist L., Tanner L. Gait patterns in children with cancer and vincristine neuropathy. Pediatr Phys Ther. 2016; 28: 16–22.
27. Malik R.A., Veves A., Tesfaye S., Smith G., Cameron N., Zochodne D., Lauria G.; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fibre neuropathy: Role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27 (7): 678–84.
28. Serra J., Collado A., Sola R. et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. Ann Neurol. 2014; 75: 196–208.
29. Thaisethawattkul P., Fernandes Filho J.A., Herrmann D.N. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. Muscle Nerve. 2013; 48 (6): 883–8.
30. Mantyh W.G., Dyck P.J.B., Dyck P.J., Engelstad J.K., Litchy W.J., Sandroni P., Davis M.D.P. Epidermal nerve fiber quantification in patients with erythromelalgia. JAMA Dermatol. 2017; 153 (2): 162–167.

Статья поступила / Received 17.04.23
Получена после рецензирования / Revised 19.04.23
Принята к публикации / Accepted 20.04.23

Сведения об авторах

Корякина Оксана Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики¹. ORCID: 0000-0002-4595-1024

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., проф., акад. РАН¹. ORCID: 0000-0002-5250-7351

Михайловская Светлана Ивановна, зав. отделом функциональной диагностики² и цифровых технологий¹. ORCID: 0000-0002-8665-5299

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., проф. кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии³. ORCID: 0000-0001-5405-7182

Захарчук Екатерина Владимировна, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии³. ORCID: 0000-0002-1317-5219

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург

²ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Автор для переписки: Корякина Оксана Валерьевна. E-mail: koryakina09@mail.ru

About authors

Koryakina Oksana V., PhD Med, associate professor at Dept of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics¹. ORCID: 0000-0002-4595-1024

Kovtun Olga P., DM Sci (habil.), professor, academican of RAS¹. ORCID: 0000-0002-5250-7351

Mikhailovskaya Svetlana I., head of Dept of Functional Diagnostics²

Rezaikin Aleksey V., PhD Med, associate professor at Dept of Medical Physics and Digital Technologies¹. ORCID: 0000-0002-8665-5299

Lebedev Ilya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Children's Diseases and Polyclinic Pediatrics³. ORCID: 0000-0001-5405-7182

Zakharchuk Ekaterina V., assistant at Dept of Neurology with the course of neurosurgery³. ORCID: 0000-0002-1317-5219

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Corresponding author: Koryakina Oksana V. E-mail: koryakina09@mail.ru

Для цитирования: Корякина О.В., Ковтун О.П., Михайловская С.И., Резайкин А.В., Лебедев И.А., Захарчук Е.В. Винкристиновая полинейропатия у детей с острым лимфобластным лейкозом: клинико-инструментальная характеристика, поиск новых решений. Медицинский алфавит. 2023; (14): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-22-26>.

For citation: Koryakina O.V., Kovtun O.P., Mikhailovskaya S.I., Rezaykin A.V., Lebedev I.A., Zakharchuk E.V. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical and instrumental characteristics, search for new solutions. Medical alphabet. 2023; (14): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-22-26>.



Миодистонические болевые синдромы в патогенезе неврологических заболеваний

Н. Г. Старосельцева¹, А. Г. Агасаров^{2,3}

¹Кафедра неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», г. Казань

²Кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³Отдел физиотерапии и рефлексотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Миодистонический болевой синдром является распространенной причиной возникновения алгии в шее, спине, конечностях, исходящей от скелетных мышц и прилегающих фасций. Патологически при данном состоянии формируются миогенные триггерные точки, которые, повышая тонус мышц, вызывают их спазм. Возникающий вследствие этого дискомфорт может быть как локальным, так и обуславливающим отраженные признаки в других областях. В статье приведены основные механизмы реализации и клиническая классификация неврологических проявлений миодистонических болевых феноменов с позиции патоморфологии мышечной и сухожильно-связочной локализации. Отдельно рассматривается возможность патогенетического подхода к профилактическим и лечебным мероприятиям при клинических проявлениях миодистонических болевых синдромов. В целом статья содержит исторический библиографический материал по изучению развития и формирования автономного научного направления миогенной болевой патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миогенная боль, миофасциальная боль, миофасциальный болевой синдром, триггерные мышечные феномены, локальный мышечный гипертонус.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Myodystonic pain syndromes in pathogenesis neurological diseases

N. G. Staroseltseva¹, L. G. Agasarov^{2,3}

¹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

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

³National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

SUMMARY

Myodystonic pain syndrome is a common cause of algia in the neck, back, limbs, emanating from skeletal muscles and adjacent fascia. Pathophysiologically, in this condition, myogenic trigger points are formed, which, increasing muscle tone, cause their spasm. The resulting discomfort can be both local and causing reflected signs in other areas. The article presents the main mechanisms of implementation and clinical classification of neurological manifestations of myodystonic pain phenomena from the position of pathomorphology of muscular and tendon-ligament localization. Separately, the possibility of a pathogenetic approach to preventive and therapeutic measures in the clinical manifestations of myodystonic pain syndromes is considered. In general, the article contains historical bibliographic material on the study of the development and formation of an autonomous scientific direction of myogenic pain pathology.

KEYWORDS: myogenic pain, myofascial pain, myofascial pain syndrome, trigger muscle phenomena, local muscle hypertonicity.

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

Мышечные болевые синдромы – различные по этиологии и патогенезу болезненные мышечные состояния, возникшие вторично на фоне ортопедической патологии, дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, системных и других заболеваниях. При этом миогенная боль является основой всех видов болезненности частей двигательного аппарата – суставной, связочной и дискогенной.

С учетом разной биологической роли мышц, фасций и связок, выделяют болевые синдромы с преимущественным вовлечением каждого из элементов двигательной системы. В клиническом отношении миофасциальная боль рассматривается как целостный феномен. В отечественной литературе (Г. А. Иваничев, 1990 [15, 17]) наиболее распространен термин «миофасциальный болевой синдром» (МФБС). В свою очередь, в основе МФБС лежит триггерный пункт, который обозначается как миофасциальный гипертонус (МГ).

Мышечная боль

Миогенная боль может быть генерализованной и локальной. Патогенетической основой миогенной боли является патологический контракильный механизм. Сенсомоторная система локального мышечного гипертонуса приобретает черты генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ по Г. Н. Крыжановскому, 1997) в контроле рефлекторной деятельности. Генератор патологической активности в регуляции мышечного тонуса способен навязывать свою активность не только отдельной мышце, но и целому региону, вплоть до всей мускулатуры локомоторного аппарата.

В патогенезе локальных мышечных гипертонусов выделяют несколько этапов. В качестве начального звена выступает остаточная деформация мышц, возникающая при выполнении изометрической работы минимальной интенсивности и максимальной продолжительности. Такие

виды деятельности могут быть при реализации познотонической активности туловищной мускулатуры, рефлекторном повышении тонуса мышц позвоночно-двигательных сегментов при патологии внутренних органов и пр.

Следующий этап патологической перестройки архитектоники мышцы заключается в искажении проприоцепции с участка гипертонуса с последующей искаженной афферентацией регулирующих релейных станций как сегментарного аппарата спинного мозга (кольцевой коррекционный тип организации движения), так и супрасегментарных структур (программный тип организации движения) большого мозга. Инверсия программного типа организации лежит в основе перестройки нормального двигательного стереотипа в патологический с формированием фибромиалгического синдрома [3–5, 8, 7, 13].

В патогенетическом и клиническом отношении важно разделение проявлений мышечной боли на латентный и активный триггерный феномены. Латентная локальная мышечная боль – это местное явление, возникающее при растяжении и местном давлении. Характерной особенностью является исчезновение боли в месте уплотнения после небольшого растяжения. Латентный триггерный пункт является нейрофизиологической основой активных мышечных гипертонусов.

Активный миогенный триггерный пункт характеризуется спонтанной и отраженной болезненностью, локальным судорожным ответом, изменением координационных отношений в виде активации синергической деятельности и дестабилизации реципрокных отношений. Активный миогенный триггерный пункт проявляется избыточным содружественным вовлечением в сократительную активность агонистов (близких и далеких), что проявляется регионарными мышечно-тоническими реакциями, не имеющими приспособительного значения. Повышенная синергическая активность агонистов реципропно оказывает тормозящее влияние на антагонисты, формируя патологические координационные комплексы. Уровень болезненности локальных мышечных уплотнений находится в большой зависимости от супрасегментарных регулирующих систем организации движения.

В мышечной боли выделены следующие степени.

I степень – локальная боль, в покое не испытывается; провоцируется давлением или растяжением мышцы, в составе которого имеется мышечное уплотнение. Отраженная боль не вызывается. Поперечная пальпация мышцы не сопровождается локальным судорожным ответом. Мышца, в составе которой находится латентный гипертонус, при пальпации обычной консистенции, не укорочена. Местные вегетативные реакции (пиломоторный эффект, гипергидроз, вазодистонические реакции) в покое не выражены, но могут быть спровоцированы энергичной пальпацией.

II степень – спонтанная боль тянущего характера испытывается во всей мышце, в составе которой имеется активный триггерный пункт с регионарными мышечно-тоническими реакциями. Характерны болезненные переживания ночью, уменьшающиеся в случае активности. Кинестезическая пальпация вызывает типичную отраженную боль в соседние участки, часто по ходу мышцы. При кинестезической пальпации определяется повышение тонуса всей мышцы или группы мышц-агонистов. Пальпация, растяжение, вибрация провоцирует повышение тонуса. Поперечная пальпация мышцы вызывает локальный судорожный ответ.

III степень характеризуется диффузной выраженной болью в покое в группе мышц. Боль определяется активным триггерным пунктом с генерализованными мышечно-тоническими реакциями. Боль усиливается при любом движении, а кинестезическая пальпация мышцы сопровождается генерализацией болезненности и резким повышением тонуса не только мышц-агонистов, но и антагонистов. Определение локального мышечного гипертонуса затруднено из-за повышенного тонуса исследуемой мышцы. Поперечная пальпация мышцы невозможна.

Фасциально-связочная боль

Триггерные пункты могут формироваться в фасциях и связках с учетом того, что фасциям, как и мышцам, присущи контрактильные свойства. Скорость формирования локального связочного фасциального гипертонуса медленнее образования локального мышечного гипертонуса. Нейрофизиологические аспекты происхождения триггерных пунктов фасциально-связочно-надкостничного происхождения могут быть рассмотрены в двух аспектах.

Один из механизмов связан с естественной функцией этих тканей – контрактильностью, реализация которой может быть в изолированных условиях, без участия мышц, например в связках таза, конечностей, рубцах. Модулятором подобных изменений являются тканевые биологически активные, часто аллогенные вещества. Происхождение их во время локальных воздействий (на фасцию, связку, надкостницу), связано с биохимическими сдвигами в результате локальных метаболических нарушений. Этот вид фасциальных триггерных феноменов обозначается как первичный триггерный пункт.

Однако в общей структуре формирования фасциально-связочной боли определяющим является механизм сопутствующей мышечной активности. Это означает, что деформация фасциальных (связочных) элементов происходит вследствие изменения архитектоники, неизбежно сопровождающей локальный мышечный гипертонус. Исходя из этого локальный мышечный гипертонус следует считать ведущим в формировании фасциального триггерного пункта (ФСТП), условно обозначенного нами как вторичный.

Вторичные ФСТП формируются в основном в структурах, являющихся динамической принадлежностью мышечной ткани (фасциальные отроги, листки, апоневрозы). Они возникают вслед за формированием миогенного триггерного пункта. Вследствие общности механизмов возникновения и клинических проявлений мышечной и фасциально-связочной боли обосновано обозначение обсуждаемого явления как миофасциальная боль (МФБ). Разделение на отдельные виды болезненности носит больше академический, чем практический характер.

Сформированные миогенные и фасциально-связочные гипертонусы, как активные, так и латентные, могут существовать в течение недель и даже месяцев при условии клинически значимой устойчивой патологической системы. Неизбежно наступающий в таких временных интервалах фиброз мышечных и фасциально-связочных гипертонусов подтверждает высказанное положение.

Градация болезненности возможна с учетом критериев, приведенных при характеристике болезненности мышц. Однако следует иметь в виду, что в чистом виде фасциально-связоч-

ная боль встречается крайне редко, поскольку сопровождается соответствующей реакцией локальной и регионарной мускулатуры. Поэтому оценка болезненности должна проводиться комплексно с упомянутыми критериями миогенной боли.

I степень – латентный ФСТП. Боль провоцируется давлением и растяжением, отсутствует отраженная боль, тоническая реакция мышц минимальна.

II степень – активный ФСТП. Давление (надкостница) и растяжение фасции (связки) вызывают отраженную боль, определяется выраженная регионарная мышечно-тоническая реакция.

III степень – активный ФСТП с генерализованными мышечно-тоническими реакциями.

Диагностика миогенных и фасциально-связочных гипертонусов

Диагностика данных состояний проводится на основании характерных жалоб, пальпаторных (мануальных) данных и результатов инструментального исследования.

Жалобы больных немногочисленны. Как правило, это местная боль и соответствующее этому месту уплотнение мышц. Выраженность боли зависит от многих обстоятельств субъективного и объективного характера.

Клиническим способом пальпаторного определения МГ является мануальная диагностика. Кажущаяся простота своей доступностью может создавать впечатление неточности методики. Эти опасения не лишены оснований, так как исследователь оценивает свои находки в меру опыта. Для повышения точности исследований в разное время предлагались разные способы, причем наиболее известен способ кинестетической пальпации. Методика пальпации усовершенствована В. С. Марсовой (1935), В. К. Хорошко (1972) и др. За рубежом эта методика более известна как способ пальпации по Р. Greennan (1984).

Пальпация для диагностики МГ должна быть глубокой, проникающей и в то же время скользящей по мышце вместе с подкожной клетчаткой. Типичная ошибка – интенсивная пальпация кончиками пальцев, тогда как наиболее чувствительные участки – подушечки. При соблюдении этих требований удастся отчетливо идентифицировать ядро и периферию МГ, пространственные ориентиры и соотношение с сухожильной частью мышцы.

Величина МГ и степень болезненности – показатели не-соизмеримые. В настоящее время установлено, что узелки Корнелиуса, Мюллера, миогелозы Ланге, Шаде – это клинические разновидности одного нейрофизиологического феномена – результата патологической рефлекторной деятельности при разных уровнях детерминирования. Поэтому проведение экспертной оценки болезненности по размерам миофасциального триггера не представляется возможным.

Диагностика фасциально-связочных триггерных пунктов принципиальных отличий от описанного способа диагностики миофасцикулярных гипертонусов не имеет. Следует лишь иметь в виду, что фасциально-связочные триггерные пункты более твердые, практически не деформируются при локальном («точечном») давлении и растяжении, не имеют биоэлектрической активности. Часто о характере триггерного пункта приходится судить на основании лечебного эффекта релаксационных методов – миогенные триггерные пункты легко исчезают, оставляя

вместо себя фасциальные триггерные пункты. Фасциотомия способствует окончательной верификации – хруст в глубине рассекаемых тканей является свидетельством фиброзного происхождения обнаруженных уплотнений.

Электрмиографическими особенностями МГ являются:

- потенциалы погружения игольчатых электродов, сохраняющиеся более 10 с;
- распределение гистограммы ПДДЕ с наличием укороченных (меньше 5 мс в 25 % от общего количества) и удлиненных (больше 10 мс в 25 % от общего количества) потенциалов;
- залп электромиографической активности при поперечной пальпации мышцы (*jump response* по Simons, 1985), что соответствует локальному судорожному ответу.

Как правило, более сложные клинические и лабораторные методы диагностики не используются.

Местная и регионарная мышечно-фасциальная боль

Основными клиническими критериями миогенной боли являются уплотнение мышцы, болезненность, повышение сократительной активности, нарушение нормальных координационных отношений между различными мышечными группами. Уплотнение мышцы может иметь различные размеры, конфигурацию, протяженность, консистенцию и другие объективные характеристики.

МГ могут обнаружиться в различных мышцах, однако обнаружение их не всегда является простой задачей. Как правило, МГ грудинно-ключично-сосцевидной, подлопаточной, малой грудной, передней лестничной и некоторых других мышц проявляются не местной, а отраженной болью и другими клиническими феноменами. Так, МГ кивательной мышцы проявляет себя отраженной болью в темя и висок, ощущением похмельной головы, несистемной атаксией. Гипертонус подлопаточной мышцы вызывает отраженную боль в покое, особенно ночью, в область плечевого сустава. Гипертонусы наружных мышц гортани пациентами испытываются как клубок в горле, сопровождаются осиплостью голоса. Напряженная стремечковая мышца, недоступная пальпации, вызывает снижение слуха, которое исчезает после ее релаксации.

Латентная, или активная миогенная, локальная боль является звеном многих мышечно-тонических синдромов, где роль МГ совершенно конкретна: пусковой фактор длинной цепи разнообразных последующих изменений. Расширение контрактильной активности целой или нескольких мышц способствует формированию регионарных и генерализованных мышечно-тонических синдромов.

Изолированное напряжение и укорочение фасций и связок встречается редко. Известны укорочения люмбодорзальной фасции и крестцовых связок, сопровождающиеся изменением конфигурации таза («скрученный» таз, хорошо известный в практике специалистов по мануальной терапии).

Клинически значимыми являются следующие мышечно-тонические синдромы, формирующиеся вследствие наличия в составе мышц миогенных (миофасцикулярных) и фасциально-связочных гипертонусов.

Синдром передней лестничной мышцы обусловлен рефлекторным напряжением этой мышцы, часто при остеохондрозе на уровне CIV–CV, CV–CVI. Патогенети-

ческая ситуация складывается вследствие формирования туннельного механизма между I ребром и задним краем передней лестничной мышцы. В остром углу между этими образованиями оказываются нижний пучок плечевого сплетения и подключичная артерия. Ирритация нерва вызывает проводниковую боль в зоне иннервации локтевого нерва по ульнарному краю предплечья и кисти, кисть бледная, температура ее снижена, ослаблена пульсация лучевой артерии. Наклон и поворот головы в противоположную сторону усиливают болезненные ощущения. Как правило, этот синдром односторонний.

Синдром нижней косой мышцы проявляется болью в затылке на стороне напряжения, усилением ее при повороте головы в противоположную сторону. Частыми спутниками этого синдрома являются раздражение и спазм позвоночной артерии. Патологическое напряжение этой мускулатуры возможно при гипермобильности верхних шейных ПДС вследствие остеохондроза. Чаще всего, по нашему мнению, в происхождении этого синдрома задействованы функциональные блокады краниовертебрального отдела и сегмента C1–C2. В таких случаях возникают локальные мышечные гипертонусы сегментарных мышц, в том числе нижней косой мышцы. Как известно, нижняя косая мышца является ротатором C1 по отношению к C2. Под этой мышцей проходит свободный участок позвоночной артерии, которая может подвергаться компрессии сзади при патологическом напряжении названной мышцы.

Синдром передней стенки грудной клетки. Этот синдром часто называют пекталгическим синдромом или ложной кардиалгией. Остеохондроз шейных ПДС или более редкий остеохондроз грудных ПДС могут быть причинами патологических напряжений некоторых мышц грудной клетки. В патогенетическом отношении могут быть разные ситуации со сходной клинической картиной – болью. Наиболее массивная мышца – большая грудная – может содержать триггерные миогенные пункты и тонически напряженные участки в любой своей части. Крайне тягостно переживаются гипертонусы свободной части мышцы, прикрывающей область сердца, вызывающие болезненные переживания, напоминающие кардиалгии. В отличие от истинных кардиалгий, эти боли уменьшаются при движении, усиливаются в покое (ночью), на ЭКГ патологических изменений не обнаруживается.

Малая грудная мышца может быть причиной не только пекталгий, но и туннельных нейропатий. Часто этот синдром носит название гиперабдукционного. При чрезмерном отведении плеча и смещении его кзади могут быть прижаты к ребрам подключичная часть плечевого сплетения и артерия. Подобная ситуация, особенно при сужении ключично-реберного пространства, возникает в ходе оперативного вмешательства в состоянии наркоза. Клиническая картина гиперабдукционного синдрома – онемение и парестезии руки, ослабление пульсации, слабость мускулатуры дистальных отделов верхней конечности. Очевидно, что остеохондроз позвоночника имеет в происхождении этого синдрома достаточно отдаленное отношение. Чаще же причиной тонического напряжения являются рефлекторные процессы другого происхождения.

Пекталгические проявления могут быть обусловлены склеротомной болью вдоль ребра при дистрофических пора-

жениях ПДС грудных позвонков, при гормональной спондилопатии, артрозах дугоотростчатых суставов. В таких случаях можно говорить об истинных спондилогенных пекталгиях.

Лопаточно-реберный синдром проявляется болями в области верхнего угла лопатки, ограничением ее подвижности, часто хрустом при движениях лопатки. Сопровождается этот синдром частым напряжением мышцы, поднимающей лопатку, а также мышц, прикрепляющихся к внутреннему краю и углу лопатки.

Несомненное значение в генезе описываемых синдромов имеют патологические рефлекторные явления, реализуемые при поражениях шейных ПДС, особенно гипермобильность сегмента CIII–CV и ирритативные явления корешка CVII. Мышца, поднимающая лопатку, начинается на уровне ПДС CII–CIV и в условиях патологии является источником отраженной боли в верхнем углу лопатки, где она прикрепляется. Иной механизм происхождения болей в межлопаточной области может быть связан с развитием местных дистрофических процессов в синовиальных капсулах в местах прикрепления мышц к лопатке. Это объясняет появление хруста при движении лопатки, местные мышечно-тонические расстройства.

Синдром грушевидной мышцы часто диагностируется не только у пациентов с проявлениями остеохондроза позвоночника, особенно LV–SI, но и при местных процессах в области малого таза, крестцово-подвздошного и тазобедренного суставов. В его происхождении основная роль отводится формированию туннельного механизма в области ниже-ягодичного отверстия, где проходят ствол седалищного нерва и нижняя ягодичная артерия. Патологическое напряжение этой мышцы, ротирующей бедро кнаружи, способно вызвать сужение упомянутого отверстия и частичную компрессию нерва и сосуда. Сдавление седалищного нерва проявляется проводниковой болью по всей нижней конечности. Местная боль в ягодичной области объясняется напряжением грушевидной мышцы. Усиление местной и отраженной боли происходит при растяжении мышцы.

Синдром мышцы, натягивающей широкую фасцию бедра, тоже может быть в результате спондилогенной ирритации (особенно на фоне поражении диска), а также рефлекторного напряжения мышцы при патологии крестцово-подвздошного и тазобедренного суставов. Данный синдром сопровождается одновременным участием в патологическом процессе ягодичной мышцы. Спонтанной болью синдром сопровождается редко (может быть ощущение «вбитого гвоздя» в области крыла подвздошной кости). Характерно появление боли и дискомфорта при перекидывании пораженной ноги на здоровую (растяжение обеих мышц) – аддукторное усиление болей.

Синдром подвздошно-поясничной мышцы. Патологическое рефлекторное напряжение мышцы может быть не только вследствие многих факторов – функциональных блокад тораколумбального перехода, крестцово-подвздошного сустава, патологических процессов в брюшной полости и малом тазу. Особенно часто напряжение мышцы обнаруживается при остеохондрозе LIV–LV с синдромом фиксированного гиперлордоза. В этих случаях гиперлордотическую конфигурацию позвоночника формирует резкое напряжение поясничной мышцы, особенно той части, которая прикрепляется к верхним поясничным позвонкам.

Независимо от генеза, синдром этой мышцы проявляется комплексом разнообразных симптомов. Местная боль, не дифференцируемая пациентами, испытывается как боль в брюшной полости и ее органах. Обнаруживаемое болезненное уплотнение мышцы, прощупываемое через живот, может быть источником ятрогенных ошибок – канцерофобий, ненужных диагностических процедур, хирургических вмешательств. Часто боль обнаруживается ниже паха, что соответствует месту прикрепления мышцы к малому вертелу. Типичным является ограничение разгибания бедра из-за сильной боли в паху и спине. Часто патологическое напряжение мышцы сопровождается ущемлением между ее пучками кожного бедренного нерва. Клиническое проявление этого синдрома хорошо известно – это невралгия Бернгардта – Рота (онемение и парестезии по наружной поверхности бедра).

Судорожные стягивания икроножной мышцы (крампи) провоцируются внезапным подошвенным сгибанием стопы (ночью в покое, при снятии обуви и пр.). Продолжительность судорожного болезненного стягивания – от нескольких секунд до минуты. Определяющим моментом является перенесенная в прошлом травма головного мозга. Судорожные стягивания мышцы могут быть при артериальной и венозной недостаточности, в результате детренированности у спортсменов, но никогда не возникают при перенапряжениях.

Крампии разгибателей спины происхождением не отличаются от того, что изложено в отношении икроножных мышц. Испытываются они в виде внезапных болезненных спазмов в какой-либо части мышцы, обычно на уровне тораколумбального перехода. В составе разгибателей спины в таких случаях удается обнаружить локальные мышечные гипертонусы (миогенные триггерные пункты), формирующиеся при ирритативных процессах в районе пораженного ПДС.

Лечение больных с локальной мышечной болью или мышечно-тоническими синдромами проводится с использованием большого спектра лечебных методик.

Релаксационные методики: массаж, постизометрическая и постреципрокная релаксация, тепловые процедуры, электрофорез анестетиков, мио- и фасциотомия.

Мероприятия, направленные на перерыв патологической рефлекторной активности спинного мозга: анальгетирующие физиотерапевтические процедуры, акупунктура.

Препараты, уменьшающие невротические реакции: транквилизаторы, антидепрессанты, снотворные препараты.

Реабилитационные мероприятия общего плана: водные процедуры, ЛФК, динамический режим двигательной активности.

Список литературы / References

1. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. М., 1975. 448 с. Anokhin P. K. Essays on the physiology of functional systems. M., 1975. 448 p.
2. Бернштейн Н. А. Физиология движения и активность. М., 1990. Bernstein N. A. Physiology of movement and activity. M., 1990.
3. Заславский Е. С. Клинические формы, диагностика и лечение болевых мышечно-дистрофических и мышечно-дистонических синдромов. Методические рекомендации для врачей. Новокузнецк, 1976. 36 с. Zaslavsky E. S. Clinical forms, diagnosis and treatment of painful muscular-dystrophic and muscular-dystonic syndromes. Methodical recommendations for doctors. Novokuznetsk, 1976. 36 p.
4. Иваничев Г. А. Болезненные мышечные уплотнения. Казань, 1990. 158 с. Ivanichev G. A. Painful muscle lumps. Kazan, 1990. 158 p.
5. Иваничев Г. А. Мануальная терапия. М., «МЕД-пресс», 2003. 485 с. Ivanichev G. A. Manual therapy. M. MED-press, 2003. 485 p.
6. Крыжановский Г. Н. Общая патология нервной системы. М., 1997. 351 с. Kryzhanovskiy G. N. General pathology of the nervous system. M., 1997. 351 p.
7. Марсова В. С. Заболевания мышц, имеющие в основе расстройства функции сокращения. М., 1935. 134 с. Marsova V. S. Muscle diseases, which are based on disorders of the contraction function. M., 1935. 134 p.
8. Хабиров Ф. А., Хабиров Р. А. Мышечная боль. Казань, 1995. 208 с. Khabirov F. A., Khabirov R. A. Muscle pain. Kazan, 1995. 208 p.
9. Хорошко В. К. О миопатологии как самостоятельной медицинской дисциплине. Клиническая медицина. 1972. № 1. С. 400–410. Khoroshko V. K. About myopathology as an independent medical discipline. Clinical Medicine. 1972. No. 1. P. 400–410.
10. Goldenberg D. L. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. JAMA, 1987, 257 (20). P. 2782–2787.
11. Goldenberg D. L. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial syndrome. Curr Opin Rheumatol., 1994, 6 (2). P. 223–233.
12. Greenman P. E. Schiitweise Palpation. Manuelle Medizin. 1984. Bd. 22. P. 46–50.
13. Simons D. G. Muscle pain syndromes. American Physical Medicine. 1985, 54. P. 289–298.
14. Yunus M. B. et al. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: Clinical features and association with other functional syndromes. J. Rheumatol., 1989.
15. Сокоха О. А., Ахмеджанова Л. Т., Кузьминова Т. И., Лавренко Д. С. Боль в спине: от диагностики к лечению. Медицинский совет. 2020. № 2. P. 34–42. DOI: 10.21518/2079–701X-2020–2–34–42.
16. Solokha O. A., Akhmedzhanova L. T., Kuzmina T. I., Lavrenko D. S. Back pain: From diagnosis to treatment. Medical Advice. 2020. No. 2. P. 34–42. DOI: 10.21518/2079–701X-2020–2–34–42.
17. Парфенов В. А. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11. № S1.
18. Parfenov V. A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (ROIB). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019. Vol. 11. No. S1.
19. Парфенов В. А. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10. № 2.
20. Parfenov V. A. et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) lumbar pain. Recommendations of the Russian Society for the Study of Pain (ROIB). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018. Vol. 10. No. 2.
21. Shin C. H. Lumbar Facet Arthropathy. Medscape. March 27, 2020. <https://emedicine.medscape.com/article/310069-overview>
22. Won H. S., Yang M., Kim Y. D. Facet joint injections for management of low back pain: A clinically focused review. Anesthesia and Pain Medicine. 2020; 15 (1): 8–18. <https://doi.org/10.17085/apm.2020.15.1.8>
23. Cohen S. P. et al. Consensus practice guidelines on interventions for lumbar facet joint pain from a Multispecialty, International Working group. Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2020; 45 (6): 424–467.

Статья поступила / Received 03.03.23

Получена после рецензирования / Revised 06.03.23

Принята к публикации / Accepted 10.03.23

Сведения об авторах

Старосельцева Наталья Георгиевна, д.м.н., доцент, проф.¹.
ORCID: 0000-0002-4432-3843

Агасаров Лев Георгиевич, д.м.н., проф., проф.², г.н.с.³.
ORCID: 0000-0001-5218-1163

¹Кафедра неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», г. Казань

²Кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³Отдел физиотерапии и рефлексотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Старосельцева Наталья Георгиевна.
E-mail: staroseltseva.natalya.71@mail.ru

About authors

Staroseltseva Natalya G., DM Sci (habil.), associate professor, professor¹.
ORCID: 0000-0002-4432-3843

Agasarov Lev G., DM Sci (habil.), professor, professor², chief researcher³.
ORCID: 0000-0001-5218-1163

¹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

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

³National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

Corresponding author: Staroseltseva Natalya G. E-mail: staroseltseva.natalya.71@mail.ru

Для цитирования: Старосельцева Н. Г., Агасаров Л. Г. Миодистонические болевые синдромы в патогенезе неврологических заболеваний. Медицинский алфавит. 2023; (14): 27–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-27-31>.

For citation: Staroseltseva N. G., Agasarov L. G. Myodystonic pain syndromes in pathogenesis neurological diseases. Medical alphabet. 2023; (14): 27–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-27-31>

Клиническая характеристика головокружений у пациентов с хронической ишемией головного мозга, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2

А. В. Чичановская, Т. А. Слюсарь, Ю. В. Абраменко, Т. М. Некрасова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить структуру и клинические особенности головокружений у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Обследованы 98 пациентов (48 мужчин и 50 женщин в возрасте 60–75 лет) с ХИГМ, обусловленной артериальной гипертензией и ее сочетанием с атеросклерозом, перенесших подтвержденную коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. Тип и основные характеристики головокружений определяли с использованием диагностических критериев и алгоритма обследования больных. Уровни тревоги исследовали с помощью шкалы Спилберга, депрессии – опросника Бэка.

Результаты. Головокружения у пациентов с ХИГМ, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, характеризовались клинической гетерогенностью. В структуре преобладали головокружения несистемного характера и системное доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, у пациентов регистрировались повышенные уровни тревоги и депрессии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: головокружение, хроническая ишемия головного мозга, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, коронавирусная инфекция, тревога, депрессия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical characteristics of vertigo in elderly patients with chronic brain ischemia after SARS-CoV-2 coronavirus infection

L. V. Chichanovskaya, T. A. Slyusar, Yu. V. Abramenko, T. M. Nekrasova

Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

SUMMARY

Objective. To study the structure and clinical features of vertigo in elderly patients with chronic cerebral ischemia (CCI) who underwent a new SARS-CoV-2 coronavirus infection.

Materials and methods. Clinical characteristics of vertigo were determined in 98 patients (48 men and 50 women aged 60–75 years) with CCI caused by arterial hypertension and its combination with atherosclerosis. The type and main characteristics of dizziness were determined using diagnostic criteria and an algorithm for examining patients. The level of anxiety was determined using the scale of Spielberger, depression – the Beck questionnaire.

Results. Dizziness in elderly patients with CCI was characterized by clinical heterogeneity with a predominance of non-systemic vertigo and systemic benign paroxysmal positional vertigo in the structure of vertigo. Elderly patients with CCI who underwent a new SARS-CoV-2 coronavirus infection were more likely to have psychogenic and systemic benign paroxysmal positional vertigo, increased levels of anxiety and depression.

KEYWORDS: dizziness, chronic cerebral ischemia, benign paroxysmal positional vertigo, novel coronavirus infection SARS-CoV-2, anxiety, depression.

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

Введение

Одним из проявлений коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 являются неврологические расстройства, а также осложнения и последствия данного заболевания со стороны нервной системы, так как вирус активирует процессы нейровоспаления и нейродегенерации [1, 2]. Частыми формами поражения центральной нервной системы, прогрессирующими на фоне данной инфекции, являются хронические цереброваскулярные расстройства, что обусловлено вызванными инфекционным процессом нарушениями реологических свойств крови и коагулопатией [3, 4]. У больных с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) одной из наиболее частых жалоб являются головокружения. У большинства пациентов с ХИГМ головокружения, за исключением

вертиго, являющегося одним из проявлений преходящей острой ишемии структур мозга в зоне васкуляризации вертебробазилярной артериальной системы, патогенетически не связаны с хронической цереброваскулярной недостаточностью; они могут быть проявлением коморбидных расстройств [5, 6]. Особенности головокружений у пациентов с ХИГМ, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в настоящее время остаются недостаточно изученными.

Цель исследования

Изучить структуру и клинические особенности головокружений у пациентов с хронической ишемией головного мозга, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2.

Материалы и методы исследования

Обследовали 98 пациентов, имеющих жалобы на головокружение, в возрасте 60–75 лет: 48 мужчин (средний возраст $65,7 \pm 1,2$ года) и 50 женщин (средний возраст $63,3 \pm 1,4$ года) с ХИГМ I–II стадии, об условленной артериальной гипертензией и ее сочетанием с атеросклерозом, перенесших подтвержденную коронавирусную инфекцию *SARS-CoV-2*. Пациенты проходили общесоматическое обследование с привлечением соответствующих специалистов (терапевта, кардиолога, офтальмолога и др.), а также неврологическое исследование с выделением соответствующих неврологических синдромов. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 60 до 75 лет; перенесенная и подтвержденная коронавирусная инфекция *SARS-CoV-2*; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: тяжелые соматические, психические, эндокринные, гематологические, онкологические заболевания; деменция; перенесенные инсульты, черепно-мозговые травмы, инфекционные заболевания центральной нервной системы; применение в течение последних 6 месяцев терапии, способной исказить результаты обследования (анксиолитики, антидепрессанты). Тип и основные характеристики головокружений определяли с использованием известных диагностических критериев и алгоритма обследования больных [6–8]. Уровни тревожности исследовали по шкале Спилберга [9], депрессии – по опроснику Бека [10].

Количественные данные обрабатывали с помощью стандартного пакета программ SPSS 13.0, использовали критерии t и χ^2 . Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что головокружения являются частой жалобой больных с ХИГМ, перенесших коронавирусную инфекцию *SARS-CoV-2*; они регистрировались у 14,8% пациентов.

При анализе структуры и характеристик головокружений у 98 пациентов, имеющих жалобы на головокружение, выявлена их клиническая гетерогенность.

Наиболее часто регистрировались головокружения *несистемного характера*: фобическое постуральное головокружение, психогенное головокружение и ортостатическое головокружение.

Несистемное фобическое постуральное головокружение наблюдалось у 10,4% мужчин и у 18,0% женщин с ХИГМ ($p > 0,05$). В анамнезе таких пациентов часто регистрировалась вестибулопатия. Головокружение часто возникало в обстановке, усиливающей тревогу, и характеризовалось появлением эпизодов псевдоголовокружений длительностью от нескольких минут до 3 часов в виде ощущений дурноты, неустойчивости при стоянии или ходьбе с предчувствием возможного падения, сопровождалось тревогой (уровень реактив-

ной тревоги у мужчин – $56,3 \pm 1,7$, у женщин – $57,6 \pm 1,9$ балла) и вегетативными реакциями (учащенное и поверхностное дыхание, сердцебиение, потливость) при отсутствии новых изменений в неврологическом статусе.

Несистемное психогенное головокружение отмечалось у 8,3% мужчин и 18,0% женщин ($p < 0,05$). Эпизоды такого «головокружения» длительностью от нескольких минут до 2 часов провоцировались психогенными факторами (стрессы, в том числе заболевание коронавирусной инфекцией пациентов и [или] родственников, конфликты), напряженной умственной и (или) физической работой, пребыванием в душных помещениях. Клинически они проявлялись ощущениями покачивания окружающих предметов, колебания пола или почвы под ногами, проваливания в яму и сопровождалась чувством тревоги, страха, паники. Они были связаны с наличием у пациентов коморбидных эмоциональных расстройств тревожно-депрессивного характера: уровень реактивной тревоги у мужчин составлял $52,4 \pm 1,8$, у женщин – $53,7 \pm 1,9$ балла, уровень депрессии – соответственно $17,2 \pm 0,8$ и $18,1 \pm 0,7$ балла. Выделены возможные механизмы коморбидной связи тревоги и головокружения: 1) головокружение является проявлением тревоги (постуральное фобическое головокружение или как симптом панического расстройства); 2) головокружение является выраженным стрессогенным фактором и обуславливает возникновение тревоги и вследствие нее – несистемного психогенного головокружения, так как 30,0% случаев психогенного головокружения носят вторичный характер [11, 12].

Несистемное ортостатическое головокружение наблюдалось у 10,4% мужчин и 12,0% женщин с ХИГМ, перенесших коронавирусную инфекцию *SARS-CoV-2*, и проявлялось постуральной неустойчивостью при вставании с постели или наклонах с ощущением смещения окружающей обстановки.

Головокружения несистемного характера (фобическое постуральное, психогенное и ортостатическое), которые преобладали у пациентов с ХИГМ, перенесших коронавирусную инфекцию *SARS-CoV-2*, связывают с наличием конституциональной неполноценности вестибулярного аппарата (вестибулопатия) и эмоциональными расстройствами тревожно-депрессивного характера [6, 8, 13–17], что, как известно, в большей степени характерно для женщин [5–7]. Несистемное ортостатическое головокружение связано с постуральной артериальной гипотензией, обусловленной дегенеративными изменениями нервных клеток и волокон, участвующих в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [18].

Среди головокружений *системного характера* у пациентов с ХИГМ, перенесших коронавирусную инфекцию *SARS-CoV-2*, выявлялись доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение и центральное системное головокружение.

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ, идиопатическая форма) регистрировалось у 14,6% мужчин и 28,0% женщин ($p < 0,05$). Оно проявлялось непродолжительными (от нескольких секунд до нескольких минут), но субъективно тягостными ощущениями иллюзии движения окружающих предметов, возникающими при изменении положения головы и туловища, а также выраженными вестибулогетативными реакциями (поблдение лица, потливость, тошнота, иногда рвота) и горизонтальным нистагмом с ротаторным компонентом при отсутствии очаговой неврологической симптоматики и нарушений слуха. Более высокая частота встречаемости ДППГ у женщин с ХИГМ, возможно, обусловлена преобладанием у них дегенеративных изменений эпителия и купулолитиаза в сочетании с большей возбудимостью вестибулярного аппарата [13]. Системное доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, являющееся проявлением периферической вестибулопатии, связано с возрастными дегенеративными процессами в лабиринте с образованием отоконияльных отложений в полукружном канале, раздражающих его рецепторный аппарат [6, 19], либо с развитием ишемической нейропатии преддверно-улиткового нерва [20].

Вариантом головокружения у пациентов с ХИГМ, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, непосредственно связанного с хронической ишемией головного мозга, являлось *центральное системное головокружение*, которое наблюдалось у 6,2% мужчин и 10,0% женщин с ХИГМ II стадии. Головокружение развивалось остро, продолжалось несколько (2–10) минут, сопровождалось тошнотой и (или) рвотой, ощущением неустойчивости и сочеталось с преходящими церебральными симптомами (дизартрия, двоение в глазах, ухудшение равновесия), что позволяло считать вертиго у этих пациентов проявлением транзиторной ишемической атаки в зоне васкуляризации вертебробазилярной артериальной системы. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы у этих больных подтверждало наличие структурных изменений позвоночных и базилярной артерий.

Среди головокружений *смешанного характера* у пациентов с ХИГМ, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, регистрировалось *цервикогенное головокружение* как одно из проявлений шейной дорсопатии; оно чаще отмечалось у женщин с ХИГМ (12,0%), чем у мужчин (4,2%) ($p < 0,05$). Головокружение возникало под влиянием провоцирующих факторов (повороты головы) и характеризовалось сочетанием несистемного (чувство покачивания и дурноты, неустойчивости и нарушения равновесия) и системного (ощущение вращения предметов) головокружений умеренной интенсивности длительностью несколько минут в сочетании с вегетативными реакциями, преходящими кохлеарными симптомами (шум, звон, гул в ухе), иногда фотопсиями при отсутствии признаков поражения центральной нервной системы. Развитие цервикогенного головокружения связано в основном с нестабильностью шейных позво-

ночно-двигательных сегментов, развитием ирритации симпатического сплетения позвоночной артерии и спазма ее ветвей, питающих лабиринт (кохлеовестибулярная артерия) [19–22]. Причиной преобладания цервикогенного головокружения у женщин, вероятно, является большая представленность у них локальных факторов с компрессионным и рефлекторным механизмом воздействия на позвоночные артерии (нестабильность шейных позвоночно-двигательных сегментов), способных провоцировать ишемию головного мозга и вестибулярного аппарата с клиникой головокружений смешанного характера [14].

Заключение

Головокружения у пожилых пациентов на фоне ХИГМ, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, характеризуются клинической гетерогенностью с преобладанием в структуре головокружений несистемного характера и системного доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. Пожилые женщины с ХИГМ, перенесшие коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, отличаются от пациентов-мужчин более высокими показателями частоты и длительности эпизодов головокружений.

Выявленные особенности клинических характеристик головокружений целесообразно учитывать при комплексном обследовании и лечении пациентов с ХИГМ, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2.

Список литературы / References

- Путилина М. В., Гришин Д. В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. Жур. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2020; 120 (8): 58–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
Putilina M. V., Grishin D. V. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. J of Neurology and Psychiatry n.a. S. S. Korsakov. 2020; 120 (8): 58–64.
- Carod-Artal F. J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol. 2020; 70 (9): 311–322. DOI: 10.33588/rn.7009.2020179.
- Федин А. И. Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с COVID-19. Доступ: <http://neuronews.ru/index.php/rubriki/glavnaya-tema/item/3701-nevrologicheskaya-klinicheskaya-patologiya-assotsirovannaya-s-covid-19>
Fedin A. I. Neurological clinical pathology associated with COVID-19. Available at: <http://neuronews.ru/index.php/rubriki/glavnaya-tema/item/3701-nevrologicheskaya-klinicheskaya-patologiya-assotsirovannaya-s-covid-19> (date of access – 01.08.2020).
- Devita M., Bordinon A., Sergi G. et al. The psychological and cognitive impact of Covid-19 on individuals with neurocognitive impairments: Research topics and remote intervention proposals. Aging Clin Exp Res 33, 733–736 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01637-6>
- Кадыков А. С., Манвелов Л. С., Шапаронова Н. В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия. Руководство для врачей. 3-е изд., пер. и доп. М., 2014.
Kadjikov AS, Manvelov LS, Shahparonova NI. Chronic vascular diseases of the brain encephalopathy. Guide for doctors. 3rd edition, revised and expanded. M., 2014.
- Парфенов В. А., Замерград М. В., Мельников О. А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные ошибки. М., 2009. 152 с.
Parfenov VA, Zamergrad MV, Melnikov OA. Dizziness: Diagnosis and treatment, common mistakes. M., 2009. 152 p.
- Шеремет А. С. Головокружение. Consilium Medicum. 2001. Приложение. С. 3–8.
Sheremet AS. Dizziness. Consilium Medicum. 2001. Supplement. pp. 3–8.
- Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. 2nd Ed. London, 2000. 441–451.
- Spilberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, 1970. 45 с.
- Beck AT, Ward CH, Henderson H. An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatr. 1961. 5. 561–571.

11. Туре М.О. Основные диагнозы при головокружении и расстройствах равновесия. М., 2002. 36 с.
Ture MO. The main diagnoses for dizziness and balance disorders. M., 2002. 36 p.
12. Елисеев Е.В. Коррекция головокружений у больных с ишемией мозга. Русский медицинский журнал. 2008. 16. 1087–1092.
Eliseev EV. Correction of dizziness in patients with cerebral ischemia. Russian Medical Journal. 2008. 16. 1087–1092.
13. Голубев В.А. Головокружение. Лечение нервных болезней. 2003. 4, 2. 3–9.
Golubev VL. Dizziness. Treatment of nervous diseases. 2003. 4, 2. 3–9.
14. Brandt T, Bronstein AM. Cervical vertigo. J. Neural. Neurosurg. Psychiatry. 2001. 71. 8–12.
15. Вознесенская Т.Г., Голубев В.А., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М., 2007. 208 с.
Voznesenskaya TG, Golubev VL, Dyukova GM. Depression in neurological practice. M., 2007. 208 p.
16. Горбачева Ф.Е., Матвеева Л.А., Чучин М.Ю. О шейном головокружении. Русский медицинский журнал. 2004. 12, 10. 578–581.
Gorbacheva FE, Matveeva LA, Chuchin MYu. About cervical dizziness. Russian Medical Journal. 2004. 12, 10. 578–581.
17. Дадашева М.Н. Вегетативные расстройства и новые подходы к их коррекции при вертеброгенном головокружении. 2004. 11, 4. 90–91.
Dadasheva MN. Autonomic disorders and new approaches to their correction in vertebrogenic dizziness. 2004. 11, 4. 90–91.
18. Табеева Г.Р., Вейн А.М. Головокружение при психовегетативных синдромах. Consilium Medicum. 2001. 4, 15. 15–16.
Tabeeva GR, Vein AM. Dizziness in psychovegetative syndromes. Consilium Medicum. 2001. 4, 15. 15–16.
19. Толмачева В.А. Головокружение у больных артериальной гипертензией. Врач. 2005. 11. 60–62.
Tolmacheva VA. Dizziness in patients with arterial hypertension. Doctor. 2005. 11. 60–62.
20. Калинин М.Н., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Хроническая ишемия головного мозга в пожилом возрасте (патогенетические и клинические аспекты). Тверь, 2016. 226 с.
Kalinkin MN, Yakovlev NA, Slyusar TA. Chronic cerebral ischemia in old age (pathogenetic and clinical aspects). Tver, 2016. 226 p.
21. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. М., 2001: 1. 231–302.
Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. Circulatory disorders in the brain and spinal cord. Diseases of the nervous system: A guide for doctors. M., 2001: 1. 231–302.
22. Neuhauser H.K. Epidemiology of vertigo. Curr. Opin. Neurol. 2007. 20. P. 40–60.

Статья поступила / Received 10.05.23

Получена после рецензирования / Revised 17.05.23

Принята к публикации / Accepted 20.05.23

Сведения об авторах

Чичановская Леся Васильевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, реабилитации и нейрохирургии. ORCID: 0000-0001-5956-2306

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

Абраменко Юлия Вячеславовна, к.м.н., доцент. ORCID: 0000-0002-9753-2024

Некрасова Татьяна Михайловна, к.м.н., ассистент. ORCID: 0000-0002-9360-1547

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

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

About authors

Chichanovskaya Lesya V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-5956-2306

Slyusar Tatyana A., DM Sci (habil.), professor. ORCID: 0000-0002-4952-7669

Abramenko Yuliya V., PhD Med, associate professor. ORCID: 0000-0002-9753-2024

Nekrasova Tatyana M., PhD Med, assistant. ORCID: 0000-0002-9360-1547

Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

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

Для цитирования: Чичановская Л.В., Слюсарь Т.А., Абраменко Ю.В., Некрасова Т.М. Клиническая характеристика головокружений у пациентов с хронической ишемией головного мозга, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. Медицинский алфавит. 2023; (14): 32–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-32-35>.

For citation: Chichanovskaya L.V., Slyusar T.A., Abramenko Yu.V., Nekrasova T.M. Clinical characteristics of vertigo in elderly patients with chronic brain ischemia after SARS-CoV-2 coronavirus infection. Medical alphabet. 2023; (14): 32–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-32-35>.

Церебральный венозный тромбоз в репродуктивном возрасте

К. Б. Манышева, Б. А. Абусуева, З. А. Абусуева, Б. Р. Багандов, Ш. З. Магомедова

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

Резюме

Введение. Церебральный венозный тромбоз – относительно редко встречающееся патологическое состояние, которое часто приводит к развитию ишемического и (или) геморрагического инсульта.

Цель. Описать клинический случай церебрального венозного тромбоза, сопровождавшийся развитием ишемического инсульта с геморрагической трансформацией, у женщины репродуктивного возраста на фоне приема комбинированного эстроген-гестагенного препарата из группы оральных контрацептивов.

Пациенты и методы. Анализ проводили на основании данных анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентки.

Результаты. Представлен клинический случай пациентки 23 лет, у которой наблюдалось острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу с геморрагической трансформацией. С учетом данных анамнеза и дополнительных методов исследования установлено, что инсульт был обусловлен тромбозом церебральных синусов, который развился на фоне проведения гормональной контрацепции. Описание случая сопровождается изображениями МРТ головного мозга пациентки.

Выводы. Риск развития церебрального венозного тромбоза у женщин на фоне приема гормональных контрацептивов почти в восемь раз выше, чем у тех, кто не получает гормональной терапии. Возникновение неврологической симптоматики у женщин репродуктивного возраста требует тщательного изучения анамнеза жизни, акушерско-гинекологического и фармакологического анамнеза для установления факта приема эстроген-гестагенных препаратов с целью контрацепции или терапии гормональных расстройств. Описанный случай фокусирует внимание на важности деликатного подхода к назначению гормональной терапии в лечении патологических состояний гинекологического и иного профиля, а также свидетельствует о необходимости рассмотрения и рекомендации иных средств контрацепции пациенткам молодого возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женское здоровье, церебральный венозный тромбоз, ишемический инсульт, геморрагическая трансформация, комбинированные оральные контрацептивы, нежелательные эффекты гормональной терапии, репродуктивный возраст.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Cerebral venous thrombosis in reproductive age

K. B. Manyшева, B. A. Abusueva, Z. A. Abusueva, B. R. Bagandov, Sh. Z. Magomedova

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

SUMMARY

Relevance. Cerebral venous thrombosis is a relatively rare pathological condition that often leads to the development of ischemic and/or hemorrhagic stroke.

Objective. Describe a clinical case of cerebral venous thrombosis, accompanied by the ischemic stroke with hemorrhagic transformation, in a reproductive age woman taking a combined estrogen-progestin drug from the group of oral contraceptives.

Patients and methods. The analysis based on the anamnesis data, clinical, laboratory and instrumental examination of the patient.

Results. A clinical case of a 23-year-old patient who had an acute ischemic stroke with hemorrhagic transformation is presented. According to the history data and instrumental methods, the stroke was caused by thrombosis of the cerebral sinuses, which developed on the background of hormonal contraception use. The clinical case is accompanied by MRI images of the patient's brain.

Conclusions. The risk of cerebral venous thrombosis in women with hormonal contraceptives use is almost 8 times higher than in those who do not receive hormone therapy. The occurrence of neurological symptoms in women of reproductive age requires a thorough study of the life history, obstetric/gynecological and pharmacological history to establish the fact of estrogen-progestin drugs use for contraception or treatment of hormonal disorders. The described case focuses on the importance of a delicate approach to prescribing hormonal therapy in the treatment of gynecological and other pathological conditions, and indicates the necessity to consider and recommend other contraceptives for young patients.

KEYWORDS: women's health, cerebral venous thrombosis, ischemic stroke, hemorrhagic transformation, combined oral contraceptives, undesirable effects of hormone therapy, reproductive age.

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

Актуальность

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) – относительно редко встречающееся патологическое состояние, которое часто приводит к развитию инсульта. Ранняя постановка диагноза тромбоза церебральных синусов – сложная задача, поскольку в отсутствие развития инсульта его симптомы крайне неспецифичны – как правило, пациентов беспокоит головная боль. ЦВТ может возникнуть у лиц любого пола и возраста, но частота его встречаемости у женщин в три раза выше, чем у мужчин.

Причины ЦВТ многообразны; среди этиологических факторов выделяют системные и инфекционные заболевания, объемные образования, травмы, беременность и послеродовой период, заболевания системы крови, нарушения обмена веществ, а также прием некоторых лекарственных препаратов, например оральных контрацептивов, но в третьих случаях причину установить не удастся.

Применение гормональной контрацепции занимает одно из ведущих мест среди средств защиты от наступления нежелательной беременности во всем мире. В Рос-

сии женщины используют гормональную контрацепцию в 12,85% случаев [1]. Применение определенных методов контрацепции регламентировано в отношении разных категорий женщин с учетом возраста и преморбидного фона. Например, в медицинских критериях США для использования противозачаточных средств указано, что комбинированные оральные контрацептивы не должны использоваться женщинами в возрасте от 35 лет и старше, выкуривающими более 15 сигарет в день, ввиду высокого риска развития инсульта. В то же время курящие женщины в возрасте до 35 лет, как правило, могут использовать комбинированные оральные контрацептивы. Препараты из группы комбинированных эстроген-гестагенных оральных контрацептивов применяют в терапии гинекологических, эндокринных и дерматологических заболеваний [2].

КОК в числе других факторов риска вызывают повышенную вероятность венозных тромбозов у женщин репродуктивного возраста. Эпизоды ЦВТ зависят от многих факторов: длительности приема КОК, индекса массы тела (ИМТ), типа препарата, наличия тромбофилии и др. [3]. КОК приводят к снижению активности антикоагулянтной системы: они способствуют дисбалансу в активности тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена, что вызывает нарушение фибринолитической функции и в конечном итоге приводит к развитию патологической гиперкоагуляции.

Клинический случай

Пациентка Л., 23 лет, поступила в стационар с жалобами на головокружение, нарушение зрения и головную боль средней интенсивности (5–6 баллов по ВАШ) без четкой локализации. Из анамнеза: заболела за 2 дня до поступления, когда на фоне полного благополучия стали беспокоить вышеописанные жалобы. К врачу не обращалась. В связи с сохранением симптомов на вторые сутки вызвала скорую помощь, которая доставила пациентку в приемное отделение многопрофильной клиники.

В анамнезе жизни, со слов пациентки, употребление алкоголя, наркотических средств отрицает. Курит электронные сигареты. Перенесенные и сопутствующие заболевания из группы риска сердечно-сосудистых заболеваний (острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца, сахарный диабет, артериальную гипертензию), другие хронические и инфекционные заболевания отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Посещение эпидемически неблагополучных по COVID-19 стран и регионов, контакты с лицами с подтвержденной коронавирусной инфекцией за последние 14 дней, контакты за последние 14 дней с лицами под наблюдением по поводу COVID-19, впоследствии заболевшими, отрицает.

При осмотре: состояние пациентки средней степени тяжести. Нормостенического телосложения, рост 178 см, вес 68 кг, ИМТ 21,5. Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы бледные, теплые на ощупь, нормальной влажности. Подкожная жировая клетчатка развита достаточно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких аускультативно везикулярное дыхание. ЧДД 17

в минуту. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС и пульс 80 в минуту. Уровень артериального давления 120/60 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Мочеиспускание свободное. Симптом поколачивания отрицателен с двух сторон.

В неврологическом статусе при поступлении – сознание ясное: по шкале комы Глазго 15 баллов, по модифицированной шкале комы Глазго – Питсбург – 30 баллов, по шкале комы Мейо – 16 баллов. Контактна, адекватна, в пространстве, времени и собственной личности ориентирована. Вербальный контакт полный. Инструкции выполняет. Менингеальный синдром отсутствует. ЧН: поля зрения нарушены – правосторонняя гомонимная гемианопсия. Глазные щели D = S, зрачки округлой формы, равные. Фотореакции (прямая, содружественная) вызываются. При оценке движений глазных яблок определяется некоторое ограничение при взгляде в стороны. Нарушения конвергенции и аккомодации не выявлено. Нистагм и жалобы на диплопию отсутствуют. Поверхностная чувствительность кожи лица не нарушена. Пальпация точек выхода ветвей тройничного нерва безболезненна билатерально. Тонус и сила жевательных мышц сохранены. Лицо в покое и при проведении мимических проб симметрично. Корнеальные рефлексы вызываются. Глоточный и небный рефлексы живые билатерально. Функция грудинно-ключично-сосцевидных и трапециевидных мышц сохранена с обеих сторон. Язык симметричный, в полости рта и при высовывании от средней линии не отклоняется, объем его движений полный. Дисфагии, дисфонии, дизартрии нет. Рефлексы орального автоматизма отрицательны. Двигательная сфера: объем активных и пассивных движений в конечностях полный. Сила и тонус мышц конечностей сохранены. Сухожильные и периостальные рефлексы с верхних и нижних конечностей оживлены, симметричны. Брюшные и подошвенные рефлексы вызываются билатерально. Патологических стопных, кистевых знаков не обнаружено. Нарушения поверхностной и глубокой чувствительности не выявлены. Координаторные пробы выполняет с дисметрией с двух сторон, D > S. Трофических изменений кожи и ее придатков не обнаружено. Когнитивно-мнестические функции сохранены (29 баллов по шкале MoCA). Речь сохранена. Функцию тазовых органов контролирует.

Суммарный балл по шкале инсульта NIH составил 5, при оценке по индексу мобильности Ривермид – 1 балл: может повернуться со спины на бок без помощи.

После осмотра был сформулирован предварительный диагноз: ОНМК, инсульт неуточненный как кровоизлияние или инфаркт, синдром вертебробазилярной артериальной системы. Острейший период. Кроме того, сформирован дифференциально-диагностический ряд, в который вошло демиелинизирующее поражение ЦНС.

После осмотра невролога пациентке экстренно было проведено нативное МР-исследование головного мозга с последующей МР-венографией с контрастным усилением магнестомом. В описании: по коре левой лобной и затылочной

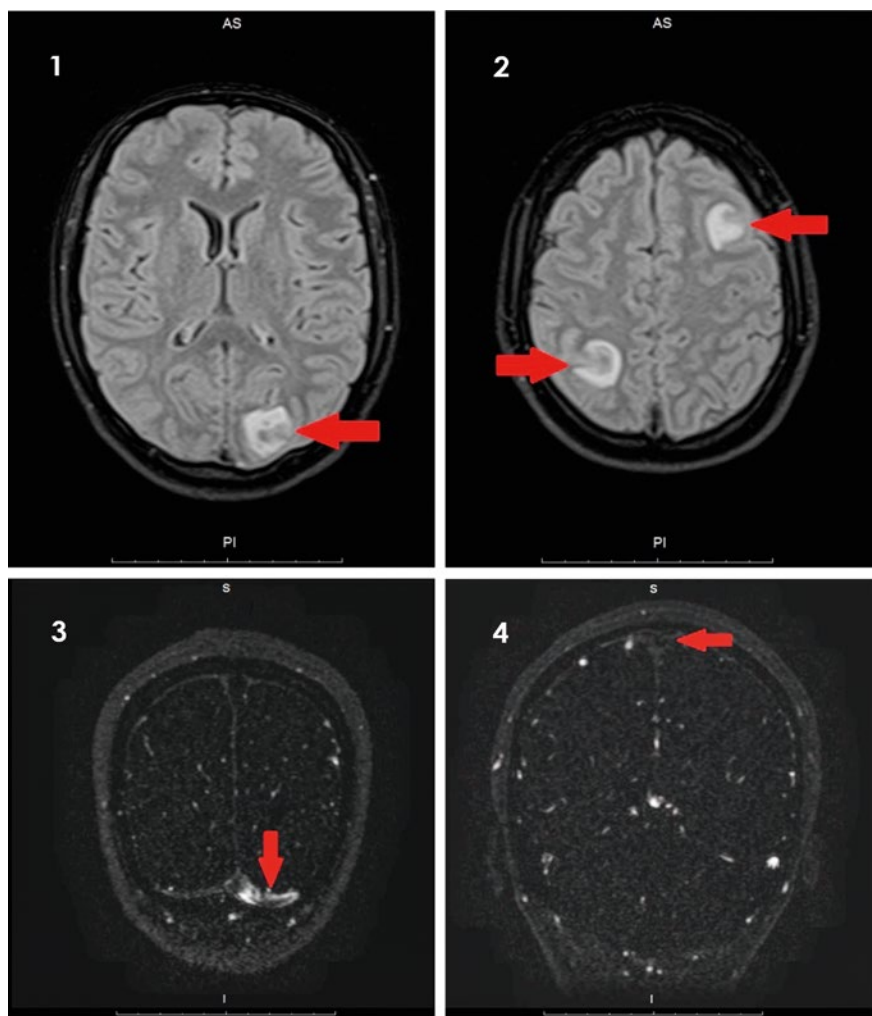


Рисунок. 1). Очаг ишемии с геморрагической трансформацией в левой затылочной доле (T2-FLAIR). 2). Очаги ишемии с геморрагической трансформацией в левой лобной и правой теменной долях (T2-FLAIR). 3). Тромботические массы в просвете левого сигмовидного синуса (MP-венография с контрастным усилением магнестом). 4). Тромбоз верхнего сагиттального синуса (MP-венография с контрастным усилением магнестом).

долей, а также правой теменной доли определяются геморрагические очаги и участки, изоинтенсивные в T1-ВИ и FLAIR, слабогиперинтенсивные в T2-ВИ, от 4 до 14 мм в диаметре в результате тромбоза кортикальных вен (последние расширены), перифокальный отек выражен слабо, МР-сигнал изоинтенсивен. После введения контрастного препарата отмечается наличие тромба в просвете верхнего сагиттального синуса, тотально перекрывающего просвет синуса, а также наличие тромботических масс в просвете левого сигмовидного синуса, субтотально перекрывающих его просвет. Правый поперечный и сигмовидный синусы гипоплазированы.

В заключении: МР-картина синус-тромбоза, острых кортикальных паренхиматозных кровоизлияний в обоих полушариях головного мозга (рис. 1–4).

При подробном сборе акушерско-гинекологического и фармакологического анамнеза установлено, что пациентка амбулаторно по назначению гинеколога с целью контрацепции в течение последних 3 месяцев принимала комбинированный эстроген-гестагенный препарат Димиа. За год до обращения отмечалась внематочная беременность, по поводу которой была прооперирована. Иных факторов риска развития инсульта выявить не удалось.

Был поставлен клинический диагноз: ОНМК по ишемическому типу, другой установленный подтип по классификации TOAST. Венозный инфаркт головного мозга с геморрагической трансформацией кортикальной локализации в левой лобной, левой затылочной, правой теменной долях, обусловленный асеп-

тическим тромбозом церебральных венозных синусов (сагиттального, левого сигмовидного). Правосторонняя гомонимная гемианопсия. Атактический синдром. Умеренно выраженный цефалгический синдром. Острейший период.

Показатели коагулограммы при поступлении: фибриноген А – 3,27 г/л, ПТИ – 83%, АЧТВ – 26,3 с, МНО – 0,82, ПТВ – 12,2 с, протромбиновый тест по Квику – 123,0%.

Пациентка была госпитализирована в реанимационное отделение, в условиях которого начата многокомпонентная терапия: инфузионная терапия под контролем уровня электролитов плазмы крови и гидродинамического баланса, антикоагулянты (эноксапарин), нейропротекторы, анальгетики.

Спустя сутки от момента поступления индекс мобильности Ривермид составил 7 баллов (возможность самостоятельного перемещения в пределах палаты на расстояние более 10 м), в связи с чем пациентка была переведена в отделение для пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Спустя 10 дней пациентка была выписана на амбулаторное лечение по месту жительства с клиническим улучшением в виде полного регресса цефалгического синдрома (0 баллов по ВАШ) и некоторого регресса явлений атаксии. Несмотря на то что зрительные расстройства за время пребывания в стационаре не претерпели никаких изменений, пациентка к ним адаптировалась. Значение индекса мобильности Ривермид при выписке составило 14 баллов – возможность самостоятельно без использования пособия подняться на четыре ступени и спуститься.

Обсуждение

Геморрагическая трансформация может осложнить как артериальный, так и венозный инсульт. При ЦВТ кровоизлияния являются либо результатом повышения внутричерепного давления вследствие нарушения венозного оттока, либо следствием применения антикоагулянтной терапии. Геморрагическая трансформация отмечается в 17,3% случаев ЦВТ. Обширное поражение сосудов, а также

наличие геморрагии ухудшают прогноз за счет выраженности внутричерепной гипертензии и повышения риска осложнений [4].

Основная цель терапии ЦВТ – прекратить прогрессирование тромботических явлений и восстановить кровоток в венозной системе. Для этого можно использовать два варианта антикоагулянтной терапии. Первый предполагает непрерывное введение на инфузате нефракционированного гепарина (НФГ), второй – подкожное введение низкомолекулярного гепарина (эноксапарина) дважды в день [5].

Даже при наличии геморрагических осложнений ЦВТ рекомендуется начинать лечение антикоагулянтами в терапевтической дозе, независимо от наличия геморрагии, при тщательном клиническом и параклиническом наблюдении [6].

Выводы

Возникновение неврологической симптоматики у женщин репродуктивного возраста требует тщательного изучения анамнеза жизни, акушерско-гинекологического и фармакологического анамнеза для установления факта приема эстроген-гестагенных препаратов с целью контрацепции или терапии гормональных расстройств. Даже непродолжительный прием комбинированных гормональных препаратов может привести к развитию ЦВТ [7].

По данным метаанализа, риск развития ЦВТ у женщин на фоне приема гормональных контрацептивов в 7,95 раза выше, чем у тех, кто не получает гормональной терапии [8].

У женщин детородного возраста повышенный риск развития ЦВТ и инсульта связан с приемом КОК, вызывающих развитие протромботических состояний. В отличие от артериального инсульта, повреждение головного мозга при ЦВТ представляет собой более обратимое состояние, так как причина развития венозного инсульта – венозная обструкция, повышение внутричерепного давления, снижение церебрального кровотока и перфузионного давления. На этом фоне нарушается гематоэнцефалический барьер, понижается степень фильтрации капиллярной сетью и развивается отек мозга. И хотя, как и при артериальном инсульте, здесь формируется зона инфаркта с развитием некроза, большая часть поврежденной ткани мозга потенциально жизнеспособна [4, 9, 10].

Описанный случай является примером позитивного опыта следования рекомендациям, несмотря на наличие двух, на первый взгляд, противоположных состояний – тромбоза с ишемией головного мозга и геморрагической трансформации зоны ишемии. Кроме того, он фокусирует внимание на важности деликатного подхода к назначению гормональной терапии в лечении патологических состояний гинекологического и иного профиля, а также свидетельствует о необходимости рассмотрения и рекомендации иных средств контрацепции пациенткам молодого возраста.

Список литературы/ References

1. Токова З.З., Прилепская В.Н., Гата А.С., Кузмин А.А. Статистика современных методов контрацепции в федеральных округах России. Гинекология. 2016. Том 18, № 4. С. 68–71.
Tokova Z.Z., Prilepskaya V.N., Gata A.S., Kuzemin A.A. Statistics of modern contraceptive methods in federal districts of Russia. Gynecology. 2016. Volume 18, No. 4. P. 68–71. (In Russian)
2. Curtis K.M., Tepper N.K., Jatlaoui T.C. et al. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports. 2016. Volume 65, No. 3. P. 1–104. DOI: 10.15585/mmwr.mm6503a1.
3. Dulicek P., Ivanova E., Kostal M. et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use. Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis. 2017. No. 8. DOI: 10.1177/1076029617727857.
4. Pleša F.C., Jijie A., Toma G.S. et al. Challenges in cerebral venous thrombosis management – case reports and short literature review. Life (Basel). 2023. Volume 13, No. 2. 334. P. 1–16. DOI: 10.3390/life13020334.
5. Ferro J.M., Canhã P. Cerebral venous thrombosis: Treatment and prognosis. UpToDate. 2022. Available online: www.uptodate.com/contents/cerebral-venous-thrombosis-treatment-and-prognosis (accessed on 2 April 2023).
6. Ferro J.M., Boussier M.-G., Canhã P. et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. European Journal of Neurology. 2017. No. 2. P. 195–221. DOI: 10.1111/ene.13381.
7. Moeindarbari S., Beheshtian N., Hashemi S. Cerebral vein thrombosis in a woman using oral contraceptive pills for a short period of time: A case report. Journal of Medical Case Reports. 2022. Volume 16, No. 260. P. 1–4. DOI: 10.1186/s13256-022-03473-w.
8. Pastori D., Cormaci V.M., Marucci S. et al. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: From epidemiology to pathophysiology. International Journal of Molecular Sciences. 2023. Volume 24, No. 4. P. 31–69. DOI: 10.3390/ijms24043169.
9. Xu F., Liu C., Huang X. Oral contraceptives caused venous sinus thrombosis complicated with cerebral artery infarction and secondary epileptic seizures. Medicine (Baltimore). 2017. Volume 96, No. 51. P. 1–5. DOI: 10.1097/MD.00000000000009383.
10. Рамазанов Г.Р., Коригова Х.В., Петриков С.С. Диагностика и лечение церебрального венозного тромбоза. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021. Т. 10, № 1. С. 122–134. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-122-134.
Ramazanov G.R., Korigova K.V., Petrikov S.S. Diagnostics and treatment of cerebral venous thrombosis. Russian Sklifosovsky Journal 'Emergency Medical Care'. 2021. Volume 10, No. 1. C. 122–134. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-122-134. (In Russian)

Статья поступила / Received 09.05.23
Получена после рецензирования / Revised 12.05.23
Принята к публикации / Accepted 20.05.23

Сведения об авторах

Манышева Ксения Борисовна, ассистент кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии. E-mail: manyshevskb@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-1946-0424

Абусева Бурлият Абусуевна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии. ORCID: 0000-0001-8493-9768

Абусева Зухра Абусуевна, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета. ORCID: 0000-0002-7729-1606

Багандов Багаутдин Русланович, студент лечебного факультета
Магомедова Шайнат Загировна, студентка лечебного факультета

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

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

About authors

Manysheva Ksenia B., assistant at Dept of Nervous Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery. E-mail: manyshevskb@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-1946-0424

Abusueva Burliyat A., PhD Med, associate professor, head of Dept of Nervous Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-8493-9768

Abusueva Zukhra A., MD, professor at Dept of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0002-7729-1606

Bagandov Bagautdin R., student of Faculty of Medicine
Magomedova Shuaynat Z., student of Faculty of Medicine

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

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

Для цитирования: Манышева К.Б., Абусева Б.А., Абусева З.А., Багандов Б.Р., Магомедова Ш.З. Церебральный венозный тромбоз в репродуктивном возрасте. Медицинский алфавит. 2023; (14): 36–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-36-39>.

For citation: Manysheva K.B., Abusueva B.A., Abusueva Z.A., Bagandov B.R., Magomedova Sh.Z. Cerebral venous thrombosis in reproductive age. Medical alphabet. 2023; (14): 36–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-36-39>.

Предикторы перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий

М. А. Урбан, Н. В. Комиссарова, И. И. Хазиева, И. И. Шамсутдинова

ФГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

РЕЗЮМЕ

В настоящее время рассеянный склероз (РС) является второй по частоте причиной инвалидизации лиц молодого возраста после травмы [1]. Примерно 85% пациентов с РС имеют ремиттирующее течение, которое в половине случаев в течение 15–20 лет переходит в неуклонное прогрессирование с сохранением активности или без нее в виде обострений или новых активных очагов. Диагностика вторично-прогрессирующего РС (ВПРС) затруднена, и диагноз ВПРС ставится ретроспективно. Поэтому мы в нашей статье рассматриваем варианты надежных и объективных биомаркеров, которые служат предикторами конверсии и являются источниками для перспективного прогнозирования заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ремиттирующий склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, предикторы, расширенная шкала инвалидности, Функциональный комплекс рассеянного склероза, биомаркер.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of transition from relapsing-remitting multiple sclerosis to secondary progressive

M. A. Urban, N. V. Komissarova, I. I. Khazieva, I. I. Shamsutdinova

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

SUMMARY

Currently, the multiple sclerosis (MS) is the second most common cause of disability in young people after injury [1]. Approximately 85% of patients with MS have a relapsing course, which in a half of cases occurs within 15–20 years, culminating in steady progression with or without activity remaining in the form of an exacerbation or new active foci. Diagnosis of secondary progressive MS (SPMS) is difficult and the diagnosis of SPMS is made retrospectively. Therefore, in our article, we considered options for reliable and objective biomarkers that are natural predictors of conversion and are sources for long-term prediction of diseases.

KEYWORDS: relapsing multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis, predictors, expanded disability status scale, multiple sclerosis functional complex, biomarker.

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

Несмотря на быстрые темпы развития современной медицины, обширные всесторонние исследования, изучение различных аспектов рассеянного склероза остается актуальной проблемой, медицинская и социальная значимость которой обусловлена высокой частотой встречаемости, заболеваемостью лиц молодого трудоспособного возраста, возможностью быстрого развития стойкой инвалидизации при недостаточной эффективности в ряде случаев существующих терапевтических средств.

Ремиттирующая форма рассеянного склероза имеет волнообразное течение с четко выделяющимися периодами обострений, после которых следует полное или частичное восстановление функций организма. Поэтому отсрочка перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий является основной терапевтической целью.

На прогрессирующее течение рассеянного склероза указывают прогрессирующее ухудшение двигательные и (или) когнитивные функции, а также ключевые гистопатологические характеристики: наличие эктопических лимфоидных фолликулов в мозговых оболочках (примерно в 40% случаев ВПРС пациентов), демиелинизация серого вещества и атрофия головного мозга, диффузное повреждение белого вещества.

На сегодняшний день было исследовано несколько потенциальных клинических и параклинических биомаркеров для определения и прогнозирования конверсии из ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий: EDSS (расширенная шкала инвалидности), MSFS (функциональный комплекс рассеянного склероза), зрительная функция, обонятельная функция, биомаркеры в крови и спинномозговой жидкости.

Основные клинические характеристики перехода РРС в ВПРС

Расширенная шкала инвалидности (EDSS)

В клинических исследованиях EDSS применяется для оценки прогрессирования инвалидности. Он состоит из 20 шагов в диапазоне от 0 до 10, которые оценивают нарушения при рассеянном склерозе на основе неврологического обследования (баллы менее 4,0), способности ходить (баллы 4,0–6,0) или других функциональных нарушений (баллы более 6,5) [4–7]. EDSS используется для оценки эффективности проводимой терапии. Ключевой момент в течении и диагностике вторично-

прогрессирующего типа рассеянного склероза – нарастание неврологической симптоматики в период между обострениями. Главным критерием прогрессирования является нарастание балла по шкале EDSS за 6 месяцев. Шкала EDSS позволяет очень четко и эффективно оценить степень инвалидизации пациента и отследить ухудшение неврологического статуса.

Но он не дает полную оценку всех клинически значимых факторов, которые могут привести прогрессированию инвалидности у пациентов с рассеянным склерозом, особенно нарушения функции верхних конечностей и когнитивной дисфункции [8].

Функциональный комплекс рассеянного склероза (MSFC)

Функциональный комплекс рассеянного склероза (MSFC) включает в себя два функциональных теста: функции нижних конечностей – 25-футовый тест ходьбы (Timed 25-Foot Walk Test, T25FW), функции верхних конечностей – тест с девятью колышками (9-Hole Peg Test, 9HPT).

T25FW и 9HPT измеряют время, которое необходимо для того, чтобы пройти 25 футов и вставить девять колышков в коробку с отверстиями и обратно достать из нее. Они способны выявлять прогрессирование инвалидности у пациентов с ВПРС чаще, чем EDSS [9–12]. 9HPT не является надежным клиническим тестом, так как участники учатся выполнять тест и с каждым повторением улучшают свои результаты. В таком случае T25FW является наиболее достоверным тестом [16–18]. В свою очередь, комплексный тест EDSS Plus (EDSS, T25FW, 9HPT) оказался в два раза чувствительнее, чем EDSS в выявлении прогрессирования инвалидности (59,5 % против 24,7 %). Не проводя оценку по шкале MSFC, нельзя установить степень инвалидизации по EDSS [18].

Тест символьно-цифрового кодирования (SDMT)

У 40–65 % пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом имеются когнитивные нарушения. Корреляция когнитивной функции по сравнению с показателями физических нарушений с качеством жизни еще больше, но часто недооценивается.

Со специфичностью 60 % и чувствительностью 91 % тест символьно-цифрового кодирования (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) представляет собой сторожевой тест для оценки когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом [19–22]. Тест символьно-цифрового кодирования используется для оценки внимания, визуального сканирования, отслеживания и скорости движения. У испытуемого есть 90 секунд, чтобы соединить определенные числа с заданными геометрическими фигурами. Поскольку экзаменуемые могут давать как письменные, так и устные ответы, тест хорошо подходит для проведения с людьми, у которых есть двигательная инвалидность или нарушения речи. Прохождение всего теста занимает около 5 минут.

Однако, несмотря на такую сильную чувствительность и специфичность SDMT, последние исследования доказали, что показатели на протяжении наблюдения улучшаются и не отражают устойчивого снижения когнитивной функции,

которое имеется у пациентов с ВПРС. При повторном проведении теста отмечается улучшение результатов по сравнению с предыдущими на 6 баллов больше по письменному тесту и на 10 баллов – по устному [23, 24].

Еще одним препятствием в использовании существующих норм является тот факт, что с момента разработки SDMT исследователи выявили как гендерные различия, так и влияние уровня образования на показатели теста. Причем более высокие баллы по скорости обработки наблюдаются среди женщин и лиц с высшим образованием. В частности, были показаны значительные гендерные эффекты среди людей во втором, третьем и четвертом десятилетиях жизни. У женщин в третьем десятилетии жизни, когда обычно диагностируется рассеянный склероз, показатели оказались на 6 баллов выше, чем у мужчин в письменной версии, и на 7 баллов выше в устной версии [25].

Оценка зрительной функции

У 90 % пациентов с рассеянным склерозом поражается вторая пара черепных нервов. Перспективным методом оценки зрительной функции при РС является оценка низкоконтрастной четкости письма (Low-Contrast Letter Acuity, LCLA). LCLA показывает хорошую корреляцию как с атрофией сетчатки, так и с поражениями зрительного тракта [26–29]. Среди множества доступных показателей зрительной функции наиболее перспективным при РС является порог визуального контраста, определяемый как минимальное количество контраста, необходимое человеку для различения объекта на его фоне. Визуальный контраст оценивается с помощью диаграмм LCLA, которые основаны на диаграммах раннего лечения диабетической ретинопатии – высококонтрастная четкость зрения (High-Contrast Visual Acuity, HCLA), но используют серые буквы с уровнем контрастности 2,50 и 1,25 %, в отличие от черных букв (уровень контрастности 100 %) [30–31]. Диаграммы представляют собой непрерывный показатель с семью буквами потери LCLA, которые считаются значимыми и превышают порог вариабельности при первом и повторном тестировании [32].

Было обнаружено, что LCLA изменяется у пациентов с рассеянным склерозом, даже когда HCLA кажется нормальным. Он показывает хорошую структурно-функциональную корреляцию как с атрофией сетчатки, так и с поражениями заднего зрительного пути. Поэтому были высказаны призывы к включению LCLA в MSFC для отражения зрительной функции [33–35]. Прогрессирующее нарушение зрения было предложено в качестве дополнительного способа определения конверсии ВПРС в клиническом отчете.

Оценка обонятельной функции

Способность правильно идентифицировать запахи (идентификация) и различать их (дискриминация) преимущественно поражается при прогрессирующем рассеянном склерозе [36].

Было показано, что суммарная оценка дискриминации и идентификации (DI score) коррелирует с длительностью заболевания, физической инвалидностью, снижением когнитивных функций. Поочередно проверяется проходимость носовых ходов, для чего врач зажимает одну

ноздрю и просит вдохнуть и выдохнуть воздух другой. Контролем служит движение бумажки струей воздуха. Также поочередно предлагается определить запах одной и другой ноздрей нерезко пахнущего ароматического вещества (резко пахнущее вещество, помимо обонятельного нерва, воспринимается V и VII парами ЧН). При проверке обоняния глаза и рот испытуемого должны быть закрыты. Для количественного исследования обоняния и установления порога восприятия используются специальные приборы ольфактометры [37].

Для ранних стадий заболевания и обострений (при активизации иммунного воспаления) характерна гипосмия с общим повышением порога восприятия запахов, в то время как для более поздних – нарушение идентификации запахов. Доказано, что степень выраженности нарушения идентификации запахов коррелирует с количеством и размерами очагов демиелинизации в белом веществе лобных и височных долей мозга (по данным МРТ) [38–40].

Характер обонятельного расстройства позволяет предположить вариант клинического течения и скорость прогрессирования РС. Идентификация запахов нарушена значительно чаще у пациентов со вторично-прогрессирующей формой РС, чем у пациентов с ремиттирующей и другими формами.

Магнитно-резонансная томография

Еще один маркер нейродегенерации при РС – объем таламуса. В норме объем таламуса составляет 3 см³. Последние исследования показали, что у пациентов с ВПРС, в отличие от пациентов с РРС, атрофия ядер таламуса выражена сильнее. Степень атрофии левого переднего вентрального ядра выше на 25,6% при ВПРС, левого центрального медиального ядра – на 16,9%, левого медиального коленчатого ядра – на 16,8%, левого латерального коленчатого ядра – на 30,9%, левого латерального дорзального ядра – на 41,9%. Таламическая атрофия предсказывает более высокий риск повышения EDSS в течение 5 лет [47].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – это метод, который позволяет измерить толщину нервных волокон перипапиллярного слоя сетчатки (pRNFL) и внутреннего плексиформного слоя ганглиозных клеток (GCIPL), которые служат индикаторами нейроаксональной дегенерации. Доказано, что pRNFL и GCIPL снижаются у пациентов с рассеянным склерозом, вне зависимости от неврита зрительного нерва [49–51]. Ежегодная скорость истончения pRNFL более 1,5 мкм способна отличить ремиттирующий и прогрессирующий РС; риск увеличивается в 15 раз. Потеря GCIPL выше среза более 1 мкм в год является весомым предиктором клинического прогрессирования.

МРТ: лептоменингеальное контрастное усиление (КУ)

Феномен лептоменингеального КУ заключается в том, что контрастное вещество накапливается фолликулами и происходит усиление МР-сигнала в области субарахноидального пространства. Возможности МРТ дают визуализацию лептоменингеальных фолликулов размером более 1 мм.

У пациентов со вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) был отмечен градиент корковой демиелинизации, активации микроглии, гибели нейронов коры и олигодендро-

глиоцитов, достигающий максимума в поверхностных слоях и уменьшающийся в более глубоких слоях коры. Тем не менее очаги демиелинизации в сером веществе коры больших полушарий не всегда сопровождаются наличием лептоменингеального КУ, а также нередко не визуализируются при МРТ вообще. В некоторых исследованиях связь между лептоменингеальным КУ и корковыми очагами демиелинизации не обнаруживается, однако сообщается о корреляции между выраженностью лептоменингеального КУ и количеством гиппокампальных очагов демиелинизации.

На МР-томографе лептоменингеальное КУ было разделено на узловое и распространенное; при этом узловое КУ наблюдается чаще у здоровых и у больных РС более молодого возраста на ранних стадиях заболевания, в то время как распространенное – на поздних стадиях РС.

Несмотря на отсутствие доказательств частоты распространения феномена лептоменингеального КУ у пациентов с различными типами течения, последние исследования сообщают о преобладании феномена лептоменингеального КУ у пациентов с прогрессирующими формами заболевания, особенно при ВПРС. Предполагается, что возникновение и рост новых эктопических В-клеточных фолликулов в мозговых оболочках продолжаются в том числе на поздних стадиях заболевания, характеризующихся редкостью появления активных очагов демиелинизации в белом веществе.

Однако корреляция между выраженностью лептоменингеального КУ и числом очагов демиелинизации в белом веществе не обнаружена. Напротив, при выполнении МРТ в динамике выраженность лептоменингеального КУ остается стабильной [69].

Биомаркеры в крови и спинномозговой жидкости

Нейрофиламенты

В последнее время большое внимание в качестве биомаркера аксонального повреждения уделяется нейрофиламентам. Уровень нейрофиламентов в ликворе при постановке диагноза является ранним маркером перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий. Наиболее чувствительным маркером нейродегенерации на ранних стадиях рассеянного склероза является уровень фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости. Повышение уровня фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости в периоды ремиссии и обострения отражает непрерывность нейродегенерации при ремиттирующем течении рассеянного склероза. Уровень легких цепей нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости отражает нейродегенеративный процесс при боковом амиотрофическом склерозе, при рассеянном склерозе уровень данного маркера на ранних стадиях заболевания не меняется.

Но так как люмбальная пункция травматична и для ее проведения нужны строгие показания, сейчас используется новая технология Simoa – определение легких цепей нейрофиламентов в периферической крови. К сожалению, данный маркер не обладает специфичностью и не готов к внедрению в клиническую практику: в крови нейрофи-

ламенты увеличиваются и во время воспаления. Уровень нейрофиламентов в крови также зависит от индивидуальных особенностей человека: ИМТ оказывает влияние на уровень нейрофиламентов в крови, где при каждом увеличении индекса массы тела на 1 кг нейрофиламенты уменьшаются на 0,02 пг/мл [52–55].

Уровень бета-амилоида

Снижение уровня бета-амилоидов 1–40 и 1–42 в цереброспинальной жидкости в стадии обострения при РС подтверждает специфичность мембрано-ассоциированных метаболических процессов для активной фазы заболевания. Уровень исследованных маркеров не связан с проницаемостью гематоэнцефалического барьера, определенной по альбуминовому индексу. При рассеянном склерозе снижение соотношения уровня бета-амилоида 1–42 к уровню фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов может служить маркером начальной стадии нейродегенерации со специфичностью 83 % и чувствительностью 70 % [56–60].

Глиальный фибриллярный кислый белок

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) является одним из главных белков астроцитов. У пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом наблюдаются более высокие уровни GFAP в ликворе по сравнению с пациентами ремиттирующим РС [61–63].

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) является одним из основных промежуточных цитоскелетных белков астроцитов и представляет собой хорошо зарекомендовавший себя маркер реактивного астроглиоза. Повышение GFAP критически важно для формирования расширенных и утолщенных астроцитарных процессов, наблюдаемых при реактивном астроглиозе в месте повреждения. Последний не обязательно связан с формированием глиального рубца, и его ре- или демиелинизирующий потенциал зависит от ряда факторов, включая сроки после травмы, микроокружение поражения и его взаимодействие с другими типами клеток и факторами, влияющими на их активацию [64–66]. Однако обширный астроцитоз приводит к образованию астроглиального рубца, который играет роль в прогрессировании РС [67].

Пациенты с прогрессирующим рассеянным склерозом имеют значительно более высокие уровни GFAP в ликворе по сравнению с пациентами с клинически изолированным синдромом или ранним РРС. Уровень GFAP в ликворе и сыворотке крови коррелирует с неврологической инвалидизацией (EDSS) и прогрессированием заболевания; среднегодовое увеличение GFAP значительно выше у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС и коррелирует с уровнем нейрофиламентов и количеством поражений МРТ, особенно у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом [68, 69]. Фибриллярный кислый протеин в крови в норме не определяется, то есть его сывороточная концентрация находится в пределах 0 нг/мл. При процессах нейродегенерации белки поступают во внеклеточный матрикс и в дальнейшем через ГЭБ попадают в кровь.

Заключение

Наиболее перспективными клиническими биомаркерами для определения перехода РРС в ВПРС являются

T25FW и SDMT, которые оценивают как функцию нижних конечностей, так и когнитивные способности, показывают хорошую корреляцию с другими биомаркерами РС-ассоциированной нейродегенерации. Среди параклинических биомаркеров атрофия таламуса, оценка уровня нейрофиламентов в цереброспинальной жидкости, ОКТ и снижение DI score представляют собой легкодоступный биомаркер в определении прогрессирования заболевания.

В связи с тем, что некоторые из этих исследований слишком дорогие, а другие не везде проводятся, определение биомаркеров перехода рассеянного склероза вызывает значительные трудности. Но самым доступным и недорогостоящим методом определения предикторов перехода РРС в ВПРС является измерение объема таламуса, что можно внедрить в любые лечебные учреждения. Он представляет наиболее чувствительный инструмент для оценки прогрессирования заболевания.

Объективное и надежное определение ВПРС и оценка риска перехода РРС в ВПРС позволили бы использовать новый подход к ведению пациентов с рассеянным склерозом: дозу препаратов можно было бы адаптировать или увеличить в более сжатые сроки, чтобы задержать или даже предотвратить конверсию ВПРС, а симптоматическое лечение могло бы быть усилено.

Список литературы / References

1. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* (2014) 13: 700–9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70041-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70041-9)
2. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* (2015) 14: 263–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70267-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70267-4)
3. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* (2015) 28: 193–205. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000206>
4. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* (1983) 33: 1444–52. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
5. Cadavid D, Tang Y, O'Neill G. Responsiveness of the expanded disability status scale (EDSS) to disease progression and therapeutic intervention in progressive forms of multiple sclerosis. *Rev Neurol.* (2010) 51: 321–9. <https://doi.org/10.33588/rn.5106.2010390>
6. Hyland M, Rudick RA. Challenges to clinical trials in multiple sclerosis: Outcome measures in the era of disease-modifying drugs. *Curr Opin Neurol.* (2011) 24: 255–61. <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e3283460542>
7. Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C, et al. Assessing disability progression with the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler.* (2009) 15: 984–97. <https://doi.org/10.1177/1352458509106212>
8. Amato MP, Frattiglioni L, Groppi C, Siracusa G, Amaducci L. Interrater reliability in assessing functional systems and disability on the Kurtzke scale in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* (1988) 45: 746–8. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310052017>
9. Demir S. Multiple Sclerosis Functional Composite. *Noro Psikiyatr Ars.* (2018) 55 (Suppl. 1): S66–S8. <https://doi.org/10.29399/npa.23349>
10. Bin Sawad A, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Turkistani F. Evaluation of the expanded disability status scale and the multiple sclerosis functional composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: Quantitative meta-analyses. *Curr Med Res Opin.* (2016) 32: 1969–74. <https://doi.org/10.1080/03007795.2016.1222516>
11. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdova E, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2017) 23: 94–105. <https://doi.org/10.1177/1352458516638941>
12. Kragt JJ, van der Linden FA, Nielsen JM, Uitdehaag BM, Polman CH. Clinical impact of 20% worsening on timed 25-foot walk and 9-hole peg test in multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2006) 12: 594–8. <https://doi.org/10.1177/1352458506070768>
13. Bosma LV, Kragt JJ, Brieve L, Khaleeli Z, Montalban X, Polman CH, et al. Progression on the multiple sclerosis functional composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Mult Scler.* (2010) 16: 862–7. <https://doi.org/10.1177/1352458510370464>
14. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: A new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler.* (2002) 8: 359–65. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms8450a>
15. Orbach R, Zhao Z, Wang YC, O'Neill G, Cadavid D. Comparison of disease activity in SPMS and PPMS in the context of multicenter clinical trials. *PLoS ONE.* (2012) 7: e45409. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045409>
16. Rosti-Otajarvi E, Hamalainen P, Koivisto K, Hakkanen L. The reliability of the MSFC and its components. *Acta Neurol Scand.* (2008) 117: 421–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00972>
17. Solari A, Radice D, Manneschi L, Motti L, Montanari E. The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components. *J Neurol Sci.* (2005) 228: 71–4. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.033>
18. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Koijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology.* (2002) 59: 679–87. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.5.679>
19. Kaib R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* (2018) 24: 1665–80. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>
20. Messinis L, Kosmidis MH, Lyros E, Papatheanopoulos P. Assessment and rehabilitation of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry.* (2010) 22: 22–34. <https://doi.org/10.3109/09540261003589372>

21. Hojsgaard Chow H, Schreiber K, Magyari M, Ammitzboll C, Borsen L, Romme Christensen J, et al. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav.* (2018) 8: e00875. <https://doi.org/10.1002/brb3.875>
22. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieve Ruiz L, Hernandez Perez MA, Meca-Lallana V, Ramio-Torrenta L. Cognitive dysfunctions and assessments in multiple sclerosis. *Front Neurol.* (2019) 10: 581. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00581>
23. Manca R, Stabile MR, Bevilacqua F, Cadorin C, Piccione F, Sharrack B, et al. Cognitive speed and white matter integrity in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* (2019) 30: 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.02.021>
24. Eijlers AJC, van Geest Q, Dekker I, Steenwijk MD, Meijer KA, Hulst HE, et al. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: A 5-year follow-up study. *Brain.* (2018) 141: 2605–18. <https://doi.org/10.1093/brain/awy202>
25. Van Schependom J, D'Hooghe M B, Cleynhens K, D'Hooghe M, Haelewyck MC, De Keyser J, et al. The symbol digit modalities test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* (2014) 21: 1219–25. e71–2. <https://doi.org/10.1111/ene.12463>
26. Giordano A, Colombo B, Spinelli EG, Gelibter S, Guerrieri S, Leocani L, et al. Progressive visual function impairment as the predominant symptom of the transition phase to secondary progressive multiple sclerosis: A case report. *Mult Scler Relat Disord.* (2018) 24: 69–71. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.011>
27. Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology.* (1976) 26 (Pt. 2): 26–8. <https://doi.org/10.1212/wnl.26.6.part.2.26>
28. Galetta KM, Balcer LJ. Measures of visual pathway structure and function in MS: clinical usefulness and role for MS trials. *Mult Scler Relat Disord.* (2013) 2: 172–82. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.12.004>
29. Beck RW, Maguire MG, Bressler NM, Glassman AR, Lindblad AS, Ferris FL. Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal diseases. *Ophthalmology.* (2007) 114: 1804–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.06.047>
30. Balcer LJ, Raynowska J, Nolan R, Galetta SL, Kapoor R, Benedict R, et al. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2017) 23: 734–47. <https://doi.org/10.1177/1352458517690822>
31. Talmán LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA Jr, Galetta KM, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* (2010) 67: 749–60. <https://doi.org/10.1002/ana.22005>
32. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* (2012) 119: 1250–7. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.11.032>
33. Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Ozturk A, Caffo BS, Balcer LJ, et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. *Arch Neurol.* (2009) 66: 998–1006. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.107>
34. Balcer LJ, Baier ML, Cohen JA, Kooijmans MF, Sandrock AW, Nano-Schiavi ML, et al. Contrast letter acuity as a visual component for the multiple sclerosis functional composite. *Neurology.* (2003) 61: 1367–73. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000094315.19931.90>
35. Baier ML, Cutter GR, Rudick RA, Miller D, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* (2005) 64: 992–5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000154521.40686.63>
36. Bsteh G, Hegen H, Ladstätter F, Berek K, Amprosi M, Wurth S, et al. Change of olfactory function as a marker of inflammatory activity and disability progression in MS. *Mult Scler.* (2019) 25: 267–74. <https://doi.org/10.1177/1352458517745724>
37. Carotenuto A, Costabile T, Moccia M, Falco F, Scala MR, Russo CV, et al. Olfactory function and cognition in relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* (2019) 27: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.024>
38. Bsteh G, Hegen H, Teuchner B, Auer M, Wurth S, et al. Smelling multiple sclerosis: different qualities of olfactory function reflect either inflammatory activity or neurodegeneration. *Mult Scler.* (2020) 26: 57–68. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458518814113>
39. Silva AM, Santos E, Moreira I, Bettencourt A, Coutinho E, Gonçalves A, et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: Association with secondary progression. *Mult Scler.* (2012) 18: 616–21. <https://doi.org/10.1177/1352458511427156>
40. Rollet A, Magnin E, Millot JL, Berger E, Vidal C, Sileman G, et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: Evidence of a decrease in different aspects of olfactory function. *Eur Neurol.* (2013) 69: 166–70. <https://doi.org/10.1159/000345482>
41. Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira A. Brain atrophy in multiple sclerosis: clinical relevance and technical aspects. *Neuroimaging Clin N Am.* (2017) 27: 289–300. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2017.01.002>
42. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* (2007) 17 (Suppl. 1): 10S–5S. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2007.00130>
43. Amir H, de Sitter A, Bendfeldt K, Battaglini M, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, Calabrese M, et al. Urgent challenges in quantification and interpretation of brain grey matter atrophy in individual MS patients using MRI. *Neuroimage Clin.* (2018) 19: 466–75. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.023>
44. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage.* (2002) 17: 479–89. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1040>
45. Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr.* (2001) 25: 466–75. <https://doi.org/10.1097/00004728-200105000-00022>
46. Smeets D, Ribbens A, Sima DM, Cambron M, Horakova D, Jain S, et al. Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis. *Brain Behav.* (2016) 6: e00518. <https://doi.org/10.1002/brb3.518>
47. Durand-Dubief F, Belaroussi B, Armispach JP, Dufour M, Roggerone S, Vukusic S, et al. Reliability of longitudinal brain volume loss measurements between 2 sites in patients with multiple sclerosis: Comparison of 7 quantification techniques. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2012) 33: 1918–24. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3107>
48. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* (2018) 83: 210–22. <https://doi.org/10.1002/ana.25145>
49. Petzold A, Balcer LJ, Calabrese PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* (2017) 16: 797–812. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30278-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30278-8)
50. Chawla S, Kister I, Wuerfel J, Brisset JC, Liu S, Sinnecker T, et al. Iron and non-iron-related characteristics of multiple sclerosis and neuromyelitis optica lesions at 7T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* (2016) 37: 1223–30. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4729>
51. Kornek B, Storch MK, Weisert R, Wallstroem E, Steffert A, Olsson T, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: A comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol.* (2000) 157: 267–76. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64537-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64537-3)
52. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattlinger T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* (2018) 14: 577–89. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>
53. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schadelin S, Giardiello A, et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* (2017) 81: 857–70. <https://doi.org/10.1002/ana.24954>
54. Novakova L, Zetterberg H, Sundstrom P, Axelsson M, Khademi M, Gunnarsson M, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology.* (2017) 89: 2230–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004683>
55. Bhan A, Jacobsen C, Myhr KM, Dalen I, Lode K, Farbu E. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2018) 24: 1301–7. <https://doi.org/10.1177/1352458518782005>
56. Ferrazzano G, Crisafulli SG, Baione V, Tartaglia M, Cortese A, Frontoni M, et al. Early diagnosis of secondary progressive multiple sclerosis: Focus on fluid and neurophysiological biomarkers. *J Neurol.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09964-4>
57. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, Kundu U, Meinert R, Barro C, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology.* (2019) 92: e1007–15. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000007032>
58. Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelin Y, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain.* (2018) 141: 2382–91. <https://doi.org/10.1093/brain/awy154>
59. Selezberg F, Royen L, Soelberg Sorensen P, Olurai AB, Jensen PEH. Prognostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light chain and chitinase-3-like-1 in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* (2019) 25: 1444–51. <https://doi.org/10.1177/1352458518794308>
60. Ferraro D, Guicciardi C, De Biasi S, Pinti M, Bedin R, Camera V, et al. Plasma neurofilaments correlate with disability in progressive multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.* (2020) 141: 16–21. <https://doi.org/10.1111/ane.13152>
61. Kalathra T, Hatzipappou E, Amaoutoglou M, Balogiannis S, Koutsouraki E. Glial and neuroaxonal biomarkers in a multiple sclerosis (MS) cohort. *Hell J Nucl Med.* (2019) 22 (Suppl. 2): 113–21.
62. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* (2015) 38: 364–74. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.003>
63. Williams A, Piaton G, Lubetzki C. Astrocytes – friends or foes in multiple sclerosis? *Glia.* (2007) 55: 1300–12. <https://doi.org/10.1002/glia.20546>
64. Correale J, Farez MF. The role of astrocytes in multiple sclerosis progression. *Front Neurol.* (2015) 6: 180. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00180>
65. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathol.* (2010) 119: 7–35. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>
66. Novakova L, Axelsson M, Malmstrom C, Imberg H, Elias O, Zetterberg H, et al. Searching for neurodegeneration in multiple sclerosis at clinical onset: diagnostic value of biomarkers. *PLoS ONE.* (2018) 13: e0194828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194828>
67. Axelsson M, Malmstrom C, Nilsson S, Haghighi S, Rosengren L, Lycke J. Glial fibrillary acidic protein: A potential biomarker for progression in multiple sclerosis. *J Neurol.* (2011) 258: 882–8. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5863-2>
68. Hogel H, Rissanen E, Barro C, Mattila M, Nylund M, Kuhle J, et al. Serum glial fibrillary acidic protein correlates with multiple sclerosis disease severity. *Mult Scler.* (2020) 26: 210–9. <https://doi.org/10.1177/1352458518819380>
69. Абрамова А. А., Закройщикова И. В., Кротенкова И. А., Кочергин И. А., Захарова М. Н. Эктопические лимфоидные В-клеточные фолликулы при рассеянном склерозе: роль в патогенезе заболевания и прогностическая значимость. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2019; 119 (10, вып. 2): 21–27. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910221>
- Abramova A. A., Zakroishchikova I. V., Krotchenkova I. A., Kochergin I. A., Zakharova M. N. Ectopic lymphoid B-cell follicles in multiple sclerosis: Role in the pathogenesis of the disease and prognostic significance. *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S. S. Korsakov.* 2019; 119 (10, No. 2): 21–27. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910221>

Статья поступила / Received 06.03.23
Получена после рецензирования / Revised 15.05.23
Принята к публикации / Accepted 20.05.23

Сведения об авторах

Урбан Мария Анатольевна, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ORCID: 0000-0001-8317-7060

Комиссарова Наталья Валерьевна, к.м.н., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. ORCID: 0000-0002-7104-2377

Хазиева Илюса Ильсуровна, студентка V курса лечебного факультета. ORCID: 0000-0001-5733-8924

Шамсутдинова Ильнара Ильсуровна, студентка V курса лечебного факультета. ORCID: 0000-0003-1972-4888

ФГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск

Автор для переписки: Хазиева Илюса Ильсуровна. E-mail: ilusa_x_2000@mail.ru

About authors

Urban Maria A., postgraduate student of Dept of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. ORCID: 0000-0001-8317-7060

Komissarova Natalia V., PhD Med, head of Dept of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics. ORCID: 0000-0002-7104-2377

Khazieva Ilyusa I., 4th year student of Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0001-5733-8924

Shamsutdinova Ilnara I., 4th year student of Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0003-1972-4888

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Corresponding author: Khazieva Ilyusa I. E-mail: ilusa_x_2000@mail.ru

Для цитирования: Урбан М. А., Комиссарова Н. В., Хазиева И. И., Шамсутдинова И. И. Предикторы перехода ремиттирующего рассеянного склероза во вторично-прогрессирующий. *Медицинский алфавит.* 2023; (14): 40–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-40-44>

For citation: Urban M. A., Komissarova N. V., Khazieva I. I., Shamsutdinova I. I. Predictors of transition from relapsing-remitting multiple sclerosis to secondary progressive. *Medical alphabet.* 2023; (14): 40–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-40-44>



Эпилепсия у больных с глиобластомой: механизмы возникновения и проблемы лечения (часть 1)

А. В. Василенко^{1,2}, А. Ю. Улитин^{1,2}, И. А. Лебедев³, Н. Р. Аблаев¹, М. В. Диконенко¹,
А. С. Мансуров¹, М. М. Шайхов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

РЕЗЮМЕ

Эпилепсия, вызванная глиобластомой, требует внимательного изучения комбинации вызывающих ее факторов с комплексным подходом к профилактике и полному купированию при возникновении таких припадков. Основные взаимосвязанные вопросы должны быть рассмотрены при лечении эпилептических припадков у пациентов с глиобластомой. Контроль над судорогами часто требует введения противосудорожных препаратов одновременно с другими видами лечения, включающими хирургию, лучевую и химиотерапию. Фармакологические взаимодействия между противосудорожными препаратами и антинеопластическими агентами могут изменять активность обоих методов лечения, снижая их эффективность и увеличивая вероятность развития побочных эффектов, связанного с обеими терапиями. Представленный литературный обзор резюмирует новые патофизиологические пути, связанные с глиобластомой и участвующие в эпилептогенезе, а также описывает взаимодействие между противосудорожными препаратами и онкологическим лечением. В статье уделяется особое внимание влиянию лечения на выживание, представлены доказательства эффективности противосудорожного лечения, включая потенциальную полезность новых противосудорожных препаратов третьего поколения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоль-ассоциированная эпилепсия, глиобластома, глиома высокого класса, противосудорожные препараты, химиотерапия, побочные эффекты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epilepsy in patients with glioblastoma: Mechanisms of occurrence and problems of treatment (part 1)

A. V. Vasilenko^{1,2}, A. Yu. Ulitin^{1,2}, I. A. Lebedev³, N. R. Ablaev¹, M. V. Dikonenko¹,
A. S. Mansurov¹, M. M. Shaikhov¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

SUMMARY

Glioblastoma-related epilepsy requires paying careful attention to a combination of factors with an integrated approach. Major interrelated issues must be considered in the seizure care of glioblastoma patients. Seizure control frequently requires the administration of antiepileptic drugs simultaneously with other treatments, including surgery, radiotherapy and chemotherapy, with complete seizure relief often being difficult to achieve. The pharmacological interactions between antiepileptic drugs and antineoplastic agents can modify the activity of both treatments, compromising their efficacy and increasing the probability of developing adverse events related to both therapies. This review summarizes the new pathophysiological pathways involved in the epileptogenesis of glioblastoma-related seizures and the interactions between antiepileptic drugs and oncological treatment, paying special attention to its impact on survival and the current evidence of the antiepileptic treatment efficacy, including the potential usefulness of new third-generation compounds.

KEYWORDS: tumor-associated epilepsy, glioblastoma, high grade glioma, antiepileptic drugs, chemotherapy, side effects.

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

Эпилептические припадки являются частым симптомом у пациентов со злокачественными глиомами. Примерно 20–40 % взрослых с первичными опухолями головного мозга переносят один приступ перед выявлением опухолевого процесса, а еще 20–45 % страдают от припадков на протяжении всего периода заболевания [1].

Эта частота приступов варьирует в зависимости от типа и локализации опухоли. Новообразования с диспластичным составом нейронов (например, дисэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли, ганглиоглиомы) имеют почти

100 % риск проявления эпилептических приступов. Медленно растущие глиальные опухоли чаще связаны с эпилепсией, чем глиомы с высокой степенью злокачественности, а интрааксиальные процессы с кортикальным участием более эпилептогенные, чем экстрааксиальные и глубокие глиальные опухоли [2–4]. Общая частота припадков у пациентов с множественной глиобластомой (ГБ) без учета локализации равнялась 25–50 % при выявлении и еще 20–30 % в ходе заболевания, хотя в исследованиях с большей выборкой пациентов эти цифры приближаются к 25 % [2, 5–10].

Несмотря на высокую частоту эпилепсий, ретроспективные исследования показали субоптимальный контроль над приступами у 9–46% пациентов с ГБ, имеющих более одного приступа в месяц [2, 6, 7, 11]. Этот факт подчеркивает важность адекватной интеграции дооперационного профилактического лечения эпилепсии пациентам с ГБ.

Эпилептические приступы, связанные с опухолью головного мозга, по своей природе являются очаговыми, хотя генерализация процесса не является редкостью и может проявиться внезапно. Риск развития эпилепсии не является незначительным, пациенты с новообразованиями головного мозга составляют 4–12% от общего числа больных, у которых возникает это осложнение [10, 12, 13, 31].

Лечение опухоль-ассоциированной эпилепсии становится важным по многим причинам, таким как снижение заболеваемости, связанной с судорогами [14], снижение риска фармакорезистентной эпилепсии [15] и предотвращение ухудшения качества жизни пациентов [16]. Пациенты с ГБ и в целом больные с опухолью головного мозга имеют особые звенья патогенеза, выходящие за рамки общей неопластической эпилептической популяции, которые необходимо учитывать для того, чтобы не только выбрать лучший вариант лечения опухоли, но и уменьшить терапевтические ошибки при лечении эпилепсии.

Отличительные характеристики больных с опухоль-ассоциированной с эпилепсией

Было выявлено несколько конкретных причин, объясняющих неэффективность и последующую отмену противоэпилептического лечения у пациентов с ГБ. Эти факторы в основном связаны с патофизиологией приступов, вызванных опухолью головного мозга, последствиями взаимодействия лекарственных средств, чрезмерной экспрессией мультилекарственных белков в опухолях головного мозга, постепенно прогрессирующим течением заболевания и более высоким риском проявления осложнений, вызванных противоэпилептическими препаратами (ПЭП).

Этиопатогенез опухоль-ассоциированных эпилепсий

Основным механизмом проявления припадков у пациентов с опухоль-ассоциированными эпилепсиями, как считается, является дисфункция между передачей импульсов среди тормозящих и возбуждающих сетей нейронов, вызванная повреждением ткани и нарушением связей проводящих путей. Кроме того, известны и другие механизмы повреждения и дисфункции на молекулярном уровне, которые могут объяснить различную частоту проявлений эпилепсии в зависимости от типа глиомы и ее гистологического строения, в независимости от их локализации.

Эти эпилептогенные механизмы включают изменения в pH, в нейротрансмиттерах и уровнях ионов, а также экспрессию потенциал-зависимых каналов и рецепторов в опухолевой и перитуморальной ткани [17, 18].

Наблюдаемая экспрессия специфических глутаматных рецепторов и нарушение переноса глутамата в неопластических глиальных клетках могут увеличивать концентрацию внеклеточного глутамата, что приводит к высокой возбудимости нейронов [19]. Помимо этого,

было продемонстрировано, что в перитуморозной ткани повышена экспрессия потенциал-зависимых ионных каналов NKCC1 и KCC2, которые вызывают нарушение гомеостаза Cl⁻, что приводит к снижению ГАМКергического ингибирования [20].

Также макро- и (или) микрокровоизлияния и отек мозговой ткани, связанный с опухолью, повышают уровень железа снижая уровень магния и кальция, что может изменить мембранный потенциал нейронов, приводя к спонтанному эпилептиформному разряду [18]. Изменения в экспрессии аквапорина-4, обнаруженные в опухолевых клетках ГБ, вызывают возникновение отека и припадков [21].

Кроме того, были выявлены изменения pH внутри и вне клеточной перитуморозной ткани, делающие опухолевую и перитуморозную среду слабощелочной. Вышеперечисленные изменения создают и значительно увеличивают риски возникновения припадков из-за блокировки проводимости ионного канала K⁺ [22, 23].

Исследования, включающие клеточные линии глиобластомы, показали ферментативные изменения, которые могут нарушать синтез и хранение нейротрансмиттеров, что приводит к изменениям в передаче сигналов и возбуждению нейронов [18]. Было высказано предположение, что иммунный ответ на опухолевую ткань может привести к повышению концентрации провоспалительных цитокинов, которые имеют значение в развитии эпилептогенеза [24].

Принимая во внимание механизм действия большинства используемых в настоящее время противоэпилептических препаратов, которые блокируют каналы Na⁺ и Ca²⁺ или усиливают ингибирующие механизмы за счет увеличения ГАМКергической активности, противоэпилептические препараты работают лишь против нескольких путей возникновения эпилепсии при глиоме, что может объяснить неэффективность лечения у ряда больных.

Механизмы фармакокинетики

Около 40% глиом имеют низкий уровень ПЭП во время приступа [2, 25–28]. Это в некоторой мере объясняет то, что терапевтические уровни AED у онкологических больных трудно поддерживать из-за фармакокинетических взаимодействий с сопутствующими лекарствами, включая химио- и таргетную терапию. Этот момент становится более актуальным для пациентов с ГБМ, поскольку средний возраст пациентов с ГБМ на момент постановки диагноза составляет около 60 лет, при этом 25% пациентов старше 70 лет – сегмент населения, обычно принимающий несколько препаратов одновременно [29].

Фармакокинетические взаимодействия могут изменить поглощение, метаболизм, объем распределения медикаментов (из-за конкуренции за связывание с белками) и клиренс вводимых лекарств. Эти взаимосвязи лекарственных препаратов, которые часто трудно предсказать и контролировать, могут быть связаны со следующими двумя основными проблемами – снижением эффективности противоопухолевых и (или) противоэпилептических препаратов и повышением токсичности, связанной с обоими видами лечения. В результате этого контроль эпилепсии, связанной с опухолью, клиническая оценка и выживаемость пациентов могут быть поставлены под угрозу.

Активность системы цитохрома P450 может быть как индуцирована, так и ингибирована противоэпилептическими препаратами и кортикостероидами. Фермент-индуцирующие противоэпилептические препараты (ФИПЭП) ускоряют метаболизм многих химиотерапевтических препаратов, применяемых против глиобластомы, таких как нитромурина, иринотекан, таксан, топотекан, тиотеп, этопозид, винкристин, циклофосфамид, темсилолимус, иматиниб, сорафениб, энзастаурин, ваталаниб, типифарниб, гефитиниб и эрлотиниб [30–38]. Эти препараты могут приводить к снижению уровней в плазме при использовании с этими агентами, уменьшая их экспозицию и, возможно, их эффективность. Однако противоопухолевый препарат первой линии, используемый для лечения ГБ темозоломид, является пролекарством, которое подвергается спонтанному превращению при физиологических условиях pH крови в активный алкилирующий агент с незначительным метаболизмом в печени [39]. Таким образом, не следует ожидать значительного взаимодействия между темозоломидом и ФИПЭП. Тем не менее следует соблюдать осторожность при назначении противоэпилептических препаратов, связанных с метаболическим ацидозом, таких как зонисамид и топирамат [40], из-за потенциального взаимодействия изменений pH с метаболизмом темозоломида. Точно так же бевацизумаб, еще один препарат первой линии для лечения пациентов с глиобластомой, не выводится ни печенью, ни почками. Таким образом, не следует ожидать каких-либо существенных метаболических взаимодействий с противоэпилептическими препаратами. Кроме того, постфактум анализ 620 пациентов с ГБ, включенных в три различных крупных исследования, проведенных Северной центральной группой лечения рака с целью изучения взаимосвязи между ФИПЭП и исходом ГБ, выявил парадоксальные результаты. В этом исследовании медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования была значительно выше у пациентов с глиобластомой, принимавших ФИПЭП, даже после корректировки многомерной модели с учетом известных прогностических факторов [41].

В соответствии с вышеизложенным выводом II фаза исследования с одной группой, изучающая эффективность темозоломида и маримастата у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, показала аналогичные результаты [42]. Хотя эти результаты и противоречивы, а ретроспективный характер анализа вместе с отсутствием информации о графиках применения противоэпилептических препаратов во время химиотерапевтического лечения может привести к ложным суждениям, эти исследования заслуживают внимания.

Другим важным взаимодействием с системой цитохрома P450 является ингибирование активности изофермента 2C9 и глюкуронирования вальпроевой кислотой и зонисамида [30], увеличение времени воздействия препаратов, метаболизируемых этими ферментами, и, следовательно, увеличение рисков возникновения побочных эффектов. Применение вальпроевой кислоты в сочетании с нитромурином, этопозидом и цисплатином увеличивает токсическое воздействие на костный мозг [5, 43]. Кроме того, вальпроат ингибирует глюкуронирование SN-38 [44], активного метаболита иринотекана, и потенциально может

оказывать синергетическое действие с другими ингибиторами гистондеацетилазы, такими как вориностат. Тем не менее вальпроевая кислота снижала клиренс темозоломида только на 5 % [25]. Однако вальпроевая кислота в комбинации с темозоломидом связана с более высоким риском тромбоцитопении и нейтропении [7, 45].

С другой стороны, многие противоопухолевые препараты могут снижать активность некоторых противоэпилептических препаратов путем индукции или повышать концентрацию ПЭП в плазме за счет конкурентного связывания пути цитохрома P450 и замещения белков, тем самым снижая или повышая соответственно побочные эффекты, вызванные применением противоэпилептических препаратов. Следовательно, нитромурины, кармустины, цисплатин и этопозид снижают уровень фенитоина в плазме [30]. Наконец, дексаметазон, основной препарат, используемый для снятия отека, связанного с опухолью, и широко используемый у пациентов с глиобластомой, также может индуцировать активность CYP2B и CYP2E1 и, следовательно, снижать концентрацию фенитоина и других препаратов, метаболизируемых этими изоферментами [30].

Фармакорезистентность

Белки с множественной лекарственной устойчивостью, Р-гликопротеин (Р-гр) и BCRP, белки-переносчики оттока, ответственные за защиту организма от экзогенных веществ путем уменьшения накопления лекарств в клетках, участвуют в механизмах клеточной фармакорезистентности [46]. MRP1, MRP3, MRP5, BCRP и Р-гр, экспрессируемые в глиальных и эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера, также гиперэкспрессируются в опухолевых глиальных клетках. Сверхэкспрессия транспортеров оттока может ограничивать проникновение химиотерапии и противоэпилептических препаратов в головной мозг, тем самым снижая их эффективность и повышая вероятность резистентности данным видам лечения [47–50]. Этот факт может играть роль в объяснении плохого контроля эпилепсии, связанной с опухолью, у ряда пациентов с глиобластомой. Однако, хотя экспериментальные исследования показали убедительные доказательства в пользу транспортной гипотезы, функциональная роль сверхэкспрессированных транспортеров у пациентов с опухолью-ассоциированной эпилепсией была хорошо продемонстрирована только в отношении Р-гр [48]. Таким образом, целесообразно выбирать ПЭП, не являющиеся субстратом белков Р-гр. Тем не менее нет установленных критериев для определения статуса субстрата Р-гр для различных ПЭП, и некоторые несоответствия возникают при изучении транспорта противоэпилептических препаратов с помощью Р-гр в различных модельных системах. Более того, в этой области также отсутствуют доказательства, полученные в исследованиях пациентов. В *таблице 1* представлены современные данные об ПЭП как субстратах транспортеров Р-гр. Принимая во внимание имеющиеся данные, теоретически лучшим профилем в отношении белков Р-гр должны быть зонисамид, вигабатрин и этосуксимид, при этом данные о вальпроате, габапентине и топирамате противоречивы [51]. Следует акцентировать внимание на отсутствии информации о новых противоэпилептических препаратах, таких как бриварацетам, перампанел, лакосамид

Таблица 1
Современные данные о противоэпилептических препаратах как субстратах Р-гликопротеина

Вид доказательности	Противоэпилептические препараты как субстраты Р-гликопротеина
Исследование пациентов	Леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, карбамазепин
Схожие результаты исследований на животных и клеточных линиях	Фенитоин, фенобарбитал, ламотриджин
Разнящиеся результаты исследований на животных и клеточных линиях	Леветирацетам, фелбамат
Выполняется только в исследованиях клеточных линий	Окскарбазепин, ацетазоламид, эсликарбазепин

и ретигабин. Кроме того, при выборе противоэпилептического препарата или комбинации противоэпилептических препаратов необходимо учитывать, что введение фенобарбитала, фенитоина и карбамазепина индуцирует экспрессию белков Р-гр в клеточных линиях. И наоборот, леветирацетам, ламотриджин и топирамат не индуцируют экспрессию этих белков, в отношении же вальпроата вообще опубликованы противоречивые результаты по этому вопросу [52–54].

Рассуждение относительно лечения опухолей и онкологии

Из-за характера заболевания позднее начало или повторное появление эпилептических припадков во время профилактического лечения противоэпилептическими препаратами не всегда означает неэффективность такого лечения у пациентов с глиобластомой. Иногда эти припадки могут отражать изменения в статусе заболевания, такие как прогрессирование опухоли, рецидив опухоли или спонтанное внутриопухолевое кровоизлияние. У 19% пациентов с глиомой повторное появление припадков свидетельствует о прогрессировании заболевания [6], а у 37% пациентов повторное появление приступов происходит в конце жизни [55]. Точно так же другие ситуации, не связанные непосредственно с опухолью, должны оцениваться как потенциальные проявления побочных эффектов онкологического лечения. Диапазон симптомов синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ) также включает припадки, и это нечастый, но достоверно зарегистрированный побочный эффект бевацизумаба и ингибиторов тирозинкиназы, оба из которых используются для лечения пациентов с глиобластомой. Кроме того, судороги являются частым проявлением радионекроза у долгоживущих пациентов, которые получали обычную лучевую терапию или радиохирургическое лечение. Они также могут быть проявлением нейрохирургического осложнения, такого как послеоперационный абсцесс головного мозга или менингит. Все эти обстоятельства связаны с новыми структурными поражениями головного мозга, а этиопатогенетическая причина новых припадков отличается от первоначального эпилептического очага и может не купироваться исходной дозировкой или используемым противоэпилептическим препаратом. Поэтому необходима точная дифференциальная диагностика и оценка стадии заболевания при повторном появлении новых приступов или неконтролируемой эпилепсии у больных ГБМ.

Побочные эффекты ПЭП у пациентов с ГБМ

Побочные эффекты ПЭП чаще наблюдаются у пациентов с опухолями головного мозга, чем при других видах эпилепсии [1]. Таким образом, оценка профиля побочных эффектов рекомендуется в процессе выбора ПЭП, поскольку любые побочные эффекты напрямую связаны с восприятием пациентом качества жизни [56]. Проявление побочных эффектов может вызвать несоблюдение режима приема препаратов и отказ от лечения со стороны пациента. При применении противоэпилептических средств у пациентов с глиобластомой возникают три из следующих основных классов побочных эффектов: токсическое воздействие на ЦНС, токсическое воздействие на костный мозг и кожные реакции.

Токсическое воздействие на ЦНС

Нейрокогнитивный дефицит и поведенческие изменения часто связаны с использованием противоэпилептических препаратов у пациентов с опухолью головного мозга и могут быть ошибочно приняты за прогрессирование опухоли, затрудняя клиническую оценку. В исследовании когорты глиом низкой степени злокачественности по сравнению со здоровыми субъектами применение карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала и вальпроата было связано со снижением нейрокогнитивных функций при отсутствии опухолевой прогрессии [16]. И наоборот, в недавнем исследовании глиом высокой степени злокачественности у пациентов, получавших фенитоин, вальпроат и леветирацетам, не было выявлено значительных когнитивных различий по сравнению с пациентами, не получавшими противоэпилептическую терапию. Более того, у пациентов, получавших леветирацетам и вальпроат, показатели вербальной памяти были лучше, чем у пациентов, не получавших лечения [57]. Тем не менее это было перекрестное исследование, проведенное сразу после операции без последующего долгосрочного наблюдения за пациентами, которое не принимало во внимание различные причины возникновения припадков. Фенобарбитал и бензодиазепины, по мнению авторов, имеют наиболее негативный эффект. Другие ГАМКергические противоэпилептические препараты, включая габапентин, прегабалин, вигабатрин и топирамат, связаны с седативным эффектом и, следовательно, оказывают негативное влияние на когнитивные функции. Кроме того, топирамат может вызвать у пациентов афазию. Помимо этого, другие новые противоэпилептические препараты также были связаны с токсичностью для ЦНС: зонисамид несет повышенный риск развития сонливости и когнитивных и психических расстройств [58]; леветирацетам, считающийся относительно безопасным, вызывает сонливость, утомляемость и поведенческие изменения [59, 60]. Также перекрестное популяционное исследование показало, что пациенты, получавшие политерапию противоэпилептическими препаратами или фенитоин, имели больше когнитивных и поведенческих отклонений, чем пациенты, получавшие лечение вальпроатами [59].

Наконец, важно помнить о других осложнениях, таких как тремор, связанный с приемом вальпроата, и другие, менее частые эффекты токсического воздействия противоэпилептических препаратов на ЦНС, например симптомы, связанные с гипонатриемией, вызванной карбамазепином

и окскарбазепином, парестезии, связанные с топираматом и зонисамидом, бессонница из-за ламотриджина и очень редко печеночная энцефалопатия или паркинсонический синдром, вызванные применением вальпроата [61].

Токсическое воздействие на костный мозг

Токсическое воздействие на костный мозг в выборке пациентов с эпилептическими припадками хотя и встречается редко, является известным побочным эффектом противоэпилептических препаратов. Общая частота тяжелой нейтропении и тромбоцитопении в когортном исследовании 29357 пациентов, получавших карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин или вальпроат, составила 1,2 и 0,9 на 100 тыс. назначений соответственно. Эти показатели не продемонстрировали различий между этими препаратами. Более того, у пациентов старше 60 лет частота гематологических дискразий была в два раза выше, чем у более молодых пациентов. Тем не менее быстрое восстановление костного мозга наблюдалось сразу же после прекращения лечения противоэпилептическими препаратами [62]. Другими назначаемыми противоэпилептическими препаратами, которые иногда связаны с угнетением функции костного мозга, являются ламотриджин, окскарбазепин и реже – топирамат и леветирacetам [7, 30]. Кроме того, эта проблема может усугубляться у пациентов с опухолями головного мозга из-за проблем фармакокинетического взаимодействия между химиотерапией и противоэпилептическими препаратами, а также профиля нежелательных явлений самих химиотерапевтических препаратов, используемых у пациентов с глиобластомой, таких как темозоломид, нитрозомочевина и иринотекан. Как упоминалось ранее, вальпроат, как ингибитор изофермента CYP450, следует назначать с осторожностью, когда он сочетается с химиотерапией. Соответственно вальпроат-индуцированная тромбоцитопения и нейтропения III–IV степени были зарегистрированы как серьезные побочные эффекты у пациентов с глиобластомой, получавших кармустины, фотемустин или темозоломид, по сравнению с пациентами, не получавшими противоэпилептические препараты или получавшими другие виды лечения ФИПЭП [5, 7, 43, 45]. Однако необходимо подчеркнуть, что в большинстве этих исследований терапия противоэпилептическими препаратами не корректировалась во время химиотерапевтического лечения и выживаемость пациентов при лечении вальпроатами и темозоломидом, несмотря на токсическое воздействие на костный мозг, была значительно выше, чем у других пациентов [5, 45, 63]. Это неожиданное открытие можно объяснить потенциальным противоопухолевым действием вальпроата как индуктора клеточной дифференцировки и блокатора роста опухолевых клеток, используя такие механизмы, как деацетилирование гистоновых белков, снижение активности протеинкиназы C, активацию рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, ингибирование гликогенсинтазы, киназы-3b или регуляции экспрессии генов, участвующих во внеклеточно регулируемом пути киназы-AP1 [64]. Кроме того, в недавнем исследовании клеточной линии ГБМ наблюдалось снижение экспрессии Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы в клетках, обработанных вальпроатом, который является основным механизмом клеточной устойчивости к алкилирующим

агентам [65]. Тем не менее, несмотря на то что применение вальпроата и возраст коррелировали с общим количеством тромбоцитов у пациентов, получавших темозоломид, его прием не был связан с критической тромбоцитопенией (менее 1 млн единиц тромбоцитов) и не препятствует назначению лечения или снижению дозы темозоломида [7, 45]. Установлено, что только накопленная доза темозоломида является основным определяющим фактором, связанным со значениями тромбоцитопении ниже 100 тыс. ЕД [7].

Кожные реакции

Наиболее частым нежелательным проявлением кожных реакций является сыпь, встречающаяся среди пациентов с частотой от 2,5 до 6,0%. Побочные явления со стороны кожи, обычно возникающие в течение первых 2 месяцев от начала лечения, могут сопровождаться лихорадкой, эозинофилией и лимфаденопатией, которые в худшем случае приводят к синдрому Стивенса – Джонсона и эпидермальному некролизу. Как правило, эти кожные реакции были связаны с фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином, окскарбазепином, вальпроатом и чаще – ламотриджином. Популяционное исследование опухоль-ассоциированной эпилепсии показало, что частота серьезных побочных эффектов со стороны кожи составляет 1,5% для карбамазепина, 3,8% – для ламотриджина, 6,9% – для фенитоина, 8,2% – для фенобарбитала и 0,5% – для вальпроата на 10 тыс. человек-лет у новых пользователей, что подчеркивает низкий риск для пациентов, употребляющих вальпроаты при лечении [66]. Тем не менее ряд сообщений показывают увеличение частоты развития синдрома Стивенса – Джонсона у пациентов, получающих краниальную лучевую терапию, фенобарбитал, фенитоин или карбамазепин [67].

Список литературы / References

1. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54 (10), 1886–1893 (2000).
2. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K, Abou-Khalil B. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch. Neurol.* 52 (7), 717–724 (1995).
3. Lee JW, Wen PY, Hurwitz S et al. Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Arch. Neurol.* 67 (3), 336–342 (2010).
4. Van Breemen MS, Wilms EB, Veitch CJ. Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 6 (5), 421–430 (2007).
5. Obermüller S, Piribauer M, Marosi C, Lahmann H, Hiltzenberger P, Grisold W. P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J. Neurooncol.* 72 (3), 255–260 (2005).
6. Rosati A, Buttollo L, Stefani R, Todeschini A, Cenozato M, Padovani A. Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: a clinical prospective study. *Arch. Neurol.* 67 (3), 343–346 (2010).
7. Simó M, Velasco R, Graus F et al. Impact of antiepileptic drugs on thrombocytopenia in glioblastoma patients treated with standard chemoradiotherapy. *J. Neurooncol.* 108 (3), 451–458 (2012).
8. Chang SM, Parney IF, Huang W et al. Glioma Outcomes Project Investigators. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA* 293 (5), 557–564 (2005).
9. Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P et al. Société Française de Neurochirurgie (SFNC); Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie (CNO-SFNC); Société Française de Neuropathologie (SFNP); Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF). Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neurooncology* 12 (7), 725–735 (2010).
10. van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbach R, Zwinkels H, Veitch CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J. Neurol.* 256 (9), 1519–1526 (2009).
11. Hildebrand J, Lecaillon C, Perennes J, Delattre JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* 65 (2), 212–215 (2005).
12. Delorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 46 (4), 1029–1035 (1996).
13. Knake S, Rosenow F, Vescovi M et al. Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 42 (6), 714–718 (2001).
14. Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichler CA. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: Results from a 30-year cohort study. *Epilepsia* 54 (3), 495–501 (2013).
15. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia* 53 (1), 51–57 (2012).
16. Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM et al. Epilepsy in low-grade gliomas: The impact on cognitive function and quality of life. *Ann. Neurol.* 54 (4), 514–520 (2003).

17. De Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans JJ. Epilepsy in patients with a brain tumour: clinical epilepsy requires focused treatment. *Brain* 135 (Pt 4), 1002–1016 (2012).
18. Schaller B, Rüegg SJ. Brain tumor and seizures: Pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 44 (9), 1223–1232 (2003).
19. De Groot J, Sontheimer H. Glutamate and the biology of gliomas. *Glia* 59 (8), 1181–1189 (2011).
20. Conti L, Palma E, Roselli C et al. Anomalous levels of Cl⁻ transporters cause a decrease of GABAergic inhibition in human peritumoral epileptic cortex. *Epilepsia* 52 (9), 1635–1644 (2011).
21. Isoardo G, Morra I, Chiarle G et al. Differential aquaporin-4 expression in glioblastoma multiforme patients with and without seizures. *Mol. Med.* 18, 1147–1151 (2012).
22. Gerweck LE, Seetharaman K. Cellular pH gradient in tumor versus normal tissue: Potential exploitation for the treatment of cancer. *Cancer Res.* 56 (6), 1194–1198 (1996).
23. Schaller B. Influences of brain tumor associated pH changes and hypoxia on epileptogenesis. *Acta Neurol. Scand.* 111 (2), 75–83 (2005).
24. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: Experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 46 (11), 1724–1743 (2005).
25. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir. (Wien)* 103 (1–2), 47–51 (1990).
26. Boarini DJ, Beck DW, VanGilder JC. Postoperative prophylactic anticonvulsant therapy in cerebral gliomas. *Neurosurgery* 16 (3), 290–292 (1985).
27. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can. J. Neurol. Sci.* 30 (2), 106–112 (2003).
28. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 46 (4), 985–991 (1996).
29. Reardon DA. Treatment of elderly patients with glioblastoma. *Lancet Oncol.* 13 (7), 656–657 (2012).
30. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol.* 2 (7), 404–409 (2003).
31. Kreisl TN, Kotliarova S, Butman JA et al. A Phase I/II trial of enzastaurin in patients with recurrent high-grade gliomas. *Neurooncology* 12 (2), 181–189 (2010).
32. Prados MD, Yung WK, Wen PY et al. Phase-I trial of gefitinib and temozolomide in patients with malignant glioma: A North American brain tumor consortium study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 61 (6), 1059–1067 (2008).
33. Pursche S, Schleyer E, von Bonin M et al. Influence of enzyme-inducing antiepileptic drugs on trough level of imatinib in glioblastoma patients. *Curr. Clin. Pharmacol.* 3 (3), 198–203 (2008).
34. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ et al. North Central Cancer Treatment Group. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J. Clin. Oncol.* 23 (23), 5294–5304 (2005).
35. Reardon DA, Egorin MJ, Desjardins A et al. Phase I pharmacokinetic study of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor vatalanib (PTK787) plus imatinib and hydroxyurea for malignant glioma. *Cancer* 115 (10), 2188–2198 (2009).
36. Cloughesy TF, Wen PY, Robins HI et al. Phase II trial of tipifarnib in patients with recurrent malignant glioma either receiving or not receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs: A North American Brain Tumor Consortium Study. *J. Clin. Oncol.* 24 (22), 3651–3656 (2006).
37. Roizier JJ, Abrey LE, Lassman AB et al. North American Brain Tumor Consortium. A Phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postirradiation therapy. *Neurooncology* 12 (1), 95–103 (2010).
38. Reardon DA, Vredenburgh JJ, Desjardins A et al. Effect of CYP3A4-inducing antiepileptics on sorafenib exposure: Results of a Phase II study of sorafenib plus daily temozolomide in adults with recurrent glioblastoma. *J. Neurooncol.* 101 (1), 57–66 (2011).
39. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin. Cancer Res.* 6 (7), 2585–2597 (2000).
40. Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology* 63 (10 Suppl. 4), S24–S29 (2004).
41. Jaekle KA, Ballman K, Furth A, Buckner JC. Correlation of enzyme-inducing anticonvulsant use with outcome of patients with glioblastoma. *Neurology* 73 (15), 1207–1213 (2009).
42. Groves MD, Puduvalli VK, Conrad CA et al. Phase II trial of temozolomide plus marimastat for recurrent anaplastic gliomas: A relationship among efficacy, joint toxicity and anticonvulsant status. *J. Neurooncol.* 80 (1), 83–90 (2006).
43. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann. Oncol.* 12 (2), 217–219 (2001).
44. Gupta E, Wang X, Ramirez J, Ratain MJ. Modulation of glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan, by valproic acid and phenobarbital. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 39 (5), 440–444 (1997).
45. Weller M, Gorla T, Cairncross JG et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 77 (12), 1156–1164 (2011).
46. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Combined action and regulation of Phase II enzymes and multidrug resistance proteins in multidrug resistance in cancer. *Cancer Treat. Rev.* 34 (6), 505–520 (2008).
47. Aronica E, Gorter JA, Redeker S et al. Localization of breast cancer resistance protein (BCRP) in microvessel endothelium of human control and epileptic brain. *Epilepsia* 46 (6), 849–857 (2005).
48. Liu JY, Thom M, Catarino CB et al. Neuropathology of the blood–brain barrier and pharmacoresistance in human epilepsy. *Brain* 135 (Pt 10), 3115–3133 (2012).
49. Alexiou GA, Goussia A, Voulgaris S et al. Prognostic significance of MRP5 immunohistochemical expression in glioblastoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 69 (5), 1387–1391 (2012).
50. Calatrazo C, Pollo B, Botturi A et al. Multidrug resistance proteins expression in glioma patients with epilepsy. *J. Neurooncol.* 110 (1), 129–135 (2012).
51. Zhang C, Kwan P, Zuo Z, Baum L. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (10), 930–942 (2012).
52. Tang R, Faussat AM, Majdak P et al. Valproic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells expressing P-gp and MRP1. *Leukemia* 18 (7), 1246–1251 (2004).
53. Yang HW, Liu HY, Liu X et al. Increased P-glycoprotein function and level after long-term exposure of four antiepileptic drugs to rat brain microvascular endothelial cells in vitro. *Neurosci. Lett.* 434 (3), 299–303 (2008).
54. Eyal S, Lamb JG, Smith-Yockman M et al. The antiepileptic and anticancer agent, valproic acid, induces P-glycoprotein in human tumour cell lines and in rat liver. *Br. J. Pharmacol.* 149 (3), 250–260 (2006).
55. Pace A, Villani V, Di Lorenzo C et al. Epilepsy in the end-of-life phase in patients with high-grade gliomas. *J. Neurooncol.* 111 (1), 83–86 (2013).
56. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: A randomized trial. *Neurology* 62 (1), 23–27 (2004).
57. De Groot M, Douw L, Sizoo EM et al. Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients. *Neurooncology* 15 (2), 216–223 (2013).
58. White JR, Walczak TS, Marino SE, Beniak TE, Leppik IE, Birnbaum AK. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: A case-control study. *Neurology* 75 (6), 513–518 (2010).
59. Carpay JA, Aldenkamp AP, van Donselaar CA. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: Results from a community-based study. *Seizure* 14 (3), 198–206 (2005).
60. Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 17 (5), 405–421 (2008).
61. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: Toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 72 (14), 1223–1229 (2009).
62. Blackburn SC, Oliart AD, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. Antiepileptics and blood dyscrasias: A cohort study. *Pharmacotherapy* 18 (6), 1277–1283 (1998).
63. Guthrie GD, Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme. *J. Neurosurg.* (2012).
64. Blacheta RA, Cinatl J Jr. Anti-tumor mechanisms of valproate: A novel role for an old drug. *Med. Res. Rev.* 22 (5), 492–511 (2002).
65. Ryu CH, Yoon WS, Park KY et al. Valproic acid downregulates the expression of MGMT and sensitizes temozolomide resistant glioma cells. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012, 987495 (2012).
66. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 64 (7), 1134–1138 (2005).
67. Micali G, Linthicum K, Han N, West DP. Increased risk of erythema multiforme major with combination anticonvulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy* 19 (2), 223–227 (1999).

Статья поступила / Received 17.05.23
Получена после рецензирования / Revised 20.05.23
Принята к публикации / Accepted 23.05.23

Сведения об авторах

Василенко Анна Владимировна, к.м.н., зав. учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии ИМО¹, доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова², ORCID: 0000-0003-0190-3335

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой нейрохирургии ИМО¹, проф. кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова², ORCID: 0000-0002-8343-4917

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., проф. кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии³, ORCID: 0000-0001-5405-7182

Аблаев Нариман Рустемович, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹

Диконенко Михаил Викторович, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹, ORCID: 0000-0002-8701-1292

Мансуров Ахмед Сапиевич, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО

Шайхов Мадани Магомедович, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Автор для переписки: Василенко Анна Владимировна. E-mail: vasilenko_anna@list.ru

About authors

Vasilenko Anna V., PhD Med, head of teaching unit, associate professor at Neurosurgery Dept¹, associate professor at Neurology Dept n.a. acad. S. V. Davidenkov², ORCID: 0000-0003-0190-3335

Ulitin Alexey Yu., DM Sci (habil.), professor, honored doctor of the Russian Federation, head of Neurosurgery Dept¹, professor at Neurosurgery Dept n.a. professor A.L. Polenov², ORCID: 0000-0002-8343-4917

Lebedev Ilya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Children's Diseases and Polyclinic Pediatrics³, ORCID: 0000-0001-5405-7182

Ablaev Nariman R., resident of the 2nd year of training at Dept of Neurosurgery¹

Dikonenko Michail V., resident of the 2nd year of training at Dept of Neurosurgery¹, ORCID: 0000-0002-8701-1292

Mansurov Ahmed S., resident of the 2nd year of training at Dept of Neurosurgery¹

Shaihov Madani M., resident of the 2nd year of training at Dept of Neurosurgery¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Corresponding author: Vasilenko Anna V. E-mail: vasilenko_anna@list.ru

Для цитирования: Василенко А.В., Улитин А.Ю., Лебедев И.А., Аблаев Н.Р., Диконенко М.В., Мансуров А.С., Шайхов М.М. Эпилепсия у больных с глиобластомой: механизмы возникновения и проблемы лечения (часть 1). Медицинский алфавит. 2023; (14): 45–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-45-50>.

For citation: Vasilenko A.V., Ulitin A. Yu., Lebedev I.A., Ablaev N.R., Dikonenko M.V., Mansurov A.S., Shaihov M.M. Epilepsy in patients with glioblastoma: Mechanisms of occurrence and problems of treatment (part 1). *Medical alphabet*. 2023; (14): 45–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-45-50>.



Клинический случай применения приложения EpiTapp® при структурной фокальной эпилепсии в качестве компонента реабилитационной программы

Е. А. Народова¹, Н. А. Шнайдер^{1,2}, В. В. Народова¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение. В 2022 году вышли новые клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей», согласно которым взрослым пациентам с эпилепсией в качестве реабилитационных мероприятий рекомендуется включить поведенческие методы в виде программ самоуправления в дополнение к стандартной противоэпилептической терапии (ПЭТ) в комплексную помощь пациентам с эпилепсией с целью улучшения качества жизни, когнитивных функций и приверженности к лечению. Учитывая актуальность данной проблемы и возможности, открывающиеся благодаря новым клиническим рекомендациям, появился интерес к более детальному изучению методики EpiTapp® в качестве элемента программы самоуправления в дополнении к стандартной ПЭТ в качестве комплексной помощи на примере пациентки со структурной фокальной эпилепсией (СФЭ).

Цель. Представить клинический случай применения приложения EpiTapp® в качестве элемента программы самоуправления в дополнении к стандартной ПЭТ в качестве комплексной помощи у взрослой пациентки с СФЭ.

Материалы и методы. В исследовании использована авторская методика кистевого теппинга (патент РФ № 2606489 от 10.01.2017). Пациентка А. использовала приложение EpiTapp® дополнительно к получаемой ею ПЭТ, как элемент реабилитационной программы самоуправления эпилептическими приступами, амбулаторно.

Результаты. При анализе дневника наблюдения за эпилептическими приступами показано, что в 93 % случаев пациентке А. удавалось купировать начинающийся моторный фокальный приступ (ФП) и предотвратить его трансформацию в билатеральный тонико-клонический приступ. Так, на фоне регулярного использования методики EpiTapp® у пациентки уменьшилась частота ФП на 55,8 % к визиту 4 по сравнению с визитом 2. Пациентка А. на 95 % оценила эффективность и безопасность приложения EpiTapp®.

Выводы. Таким образом, применение приложения EpiTapp® позволило женщине с труднокурабельной СФЭ без изменения схемы и дозы применяемой ПЭТ получить возможность контролировать эпилептические приступы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фокальная эпилепсия, кистевой теппинг, EpiTapp®, реабилитация, эпилептический приступ, программа самоуправления, контроль эпилептических приступов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансирования.

Case study of use of EpiTapp® app in structural focal epilepsy as component of rehabilitation program

Е. А. Narodova¹, N. A. Shnyder^{1,2}, V. V. Narodova¹

¹Krasnoyarsk State Medical University n.a. professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

²St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Introduction. In 2022, new clinical guidelines 'Epilepsy and status epilepticus in adults and children' were released, according to which it is recommended for adult patients with epilepsy to include behavioral methods in the form of self-management programs in addition to standard antiepileptic therapy as rehabilitation measures in comprehensive care for patients with epilepsy in order to improve the quality of life, cognitive functions and adherence to treatment. Considering the urgency of this problem and the opportunities offered by new clinical guidelines, there has been interest in a more detailed study of the EpiTapp® technique as an element of a self-management program in addition to standard antiepileptic therapy as a comprehensive care, using the example of a patient with structural focal epilepsy (SFE).

Objective. To present a clinical case of using the EpiTapp® application as part of a self-management program in addition to standard antiepileptic therapy as a comprehensive care for an adult patient with SFE.

Materials and methods. The study used the author's technique of brush tapping (RF patent No. 2606489 dated 10.01.2017). Patient A. used the EpiTapp® application in addition to the antiepileptic therapy she received, as a part of rehabilitation program for self-management of epileptic seizures, on an outpatient basis.

Results. The analysis of the diary of observation of epileptic seizures showed that in 93 % of cases, patient A. managed to stop the incipient motor focal seizure (FS) and prevent its transformation into a bilateral tonic-clonic seizure. Thus, against the background of regular use of the EpiTapp® method, the patient's frequency of FS decreased by 55.8 % by visit 4 compared to visit 2. Patient A. rated the effectiveness and safety of the EpiTapp® application by 95 %.

Conclusions. Thus, the use of the EpiTapp® application allowed a woman with difficult-to-treat SFE to gain control over epileptic seizures without changing the regimen and dose of antiepileptic therapy.

KEYWORDS: focal epilepsy, carpal tapping, EpiTapp®, rehabilitation, epileptic seizure, self-management program, epileptic seizure control.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declares that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Введение

Термин «реабилитация» при эпилепсии относится к процессу, направленному на то, чтобы помочь людям с ограниченными возможностями достичь и поддерживать оптимальные уровни физического, сенсорного, интеллектуального, психологического и социального функционирования, тем самым предоставляя им средства для большей независимости [1]. Реабилитационные мероприятия для пациентов с эпилепсией должны основываться на формировании реабилитационного диагноза с использованием международной классификации функционирования [2, 3]. Задачи таких программ реабилитации можно рассмотреть с двух позиций. С одной стороны, эпилепсия может развиваться вторично как следствие структурного поражения головного мозга, причинами которого могут быть черепно-мозговые травмы, инсульты, онкология, воспалительные и метаболические заболевания [4].

В связи с этим пациенты могут иметь стойкий неврологический дефицит, такой как парезы, нарушение чувствительности, координаторные и речевые нарушения. Все эти утраченные функции значительно нарушают качество жизни пациентов и требуют проведения реабилитационных мероприятий [5].

С другой стороны, эпилепсия, как самостоятельное хроническое заболевание, вызывающее стигматизацию и инвалидизацию, снижающее качество жизни пациентов, приводящее к утрате трудоспособности и социальной адаптации, также нуждается в проведении реабилитационных мероприятий [6]. В первую очередь это связано с развитием генерализованных судорожных приступов, спонтанное возникновение которых не только усиливает социальную и бытовую дезадаптацию пациентов, но и может привести к травматизации и усугублению когнитивного дефицита у взрослых пациентов с эпилепсией. Однако реабилитологи всегда настороженно относятся к данной группе пациентов.

Опубликованные в 2015 году клинические рекомендации «Клинические рекомендации по реабилитации детей с эпилепсией и двигательными нарушениями» затрагивали лишь вопросы реабилитации при эпилепсии в детском возрасте [7]. В рекомендациях обозначена тактика назначения физических методов реабилитации и физиотерапевтического ведения детей с эпилепсией. К сожалению, данные рекомендации касались только детской возрастной группы и не затрагивали взрослых пациентов с эпилепсией. В то же время взрослые пациенты с эпилепсией не в меньшей мере нуждаются в проведении реабилитационных мероприятий.

Наконец, в 2022 году вышли новые клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» [8], согласно которым взрослым пациентам с эпилепсией, помимо стандартных реабилитационных мероприятий, рекомендовано включить поведенческие методы реабилитации в виде программ самоуправления в дополнение к стандартной противоэпилептической терапии в комплексную помощь пациентам с эпилепсией с целью улучшения качества жизни, когнитивных функций и приверженности к лечению. Это объясняет актуальность проблемы реабилитации пациентов с эпилепсией, поскольку может в значительной мере улучшить

качество жизни не только детей, но и взрослых пациентов с эпилепсией.

Учитывая вышесказанное и возможности, открывающиеся благодаря выходу новых клинических рекомендаций, появился интерес к более детальному изучению методики EpiTarr® в качестве элемента программы самоуправления в дополнении к стандартной противоэпилептической терапии в качестве комплексной помощи на примере пациентки со структурной фокальной эпилепсией.

Цель настоящей работы – представить клинический случай применения приложения EpiTarr® в качестве элемента реабилитационной программы у 31-летней пациентки со структурной фокальной эпилепсией.

Материалы и методы

В исследовании использована авторская методика кистевого теппинга (патент РФ № 2606489 от 10.01.2017) для смартфона с ОС Android. Приложение EpiTarr® использовалось пациенткой самостоятельно в период возникновения первых признаков начинающегося фокального приступа. Пациентка использовала приложение EpiTarr® дополнительно к получаемой ею противоэпилептической терапии, как элемент реабилитационной программы самоуправления эпилептическими приступами, амбулаторно, после ЭЭГ и обучения неврологом-эпилептологом. В исследовании использовались следующие шкалы: шкала качества жизни при эпилепсии (QOLIE 31); шкала эффективности авторской методики кистевого теппинга (рис. 1).

Дизайн исследования представлен в таблице и включал четыре визита.

После включения пациентки А. в исследования и установки приложения EpiTarr® на ее индивидуальное мобильное устройство были проведены обучение и инструктаж неврологом-эпилептологом по самостоятельному использованию приложения. Далее пациенткой было пройдено три калибровочных тестирования с интервалом 3 часа для автоматической настройки приложения в терапевтическом режиме самоконтроля эпилептических приступов. После этого при возникновении первых признаков начинающегося эпилептического приступа пациентка самостоятельно использовала приложение EpiTarr®. Процедура использования приложения заключалась в постукивании указательным или средним пальцем субдоминантной (левой) руки по экрану мобильного устройства одновременно с автоматической подачей звукового и вибрационного сигналов этим устройством, запрограммированным лечащим врачом в режиме ритма здорового человека (1,13 Гц), полученного на основании результатов исследований, проведенных ранее (рис. 2) [9].

Кроме того, пациентка использовала приложение в качестве дневника эпилептических приступов (рис. 3), а также в качестве напоминания о приеме противоэпилептических препаратов (рис. 4).

Комплаентность пациентки была высокая, женщина регулярно использовала приложение EpiTarr®.

Приложение
к ИИР «Разработка и нейробиологическое обоснование авторской методики кистевого теппинга как немедикаментозного метода реабилитации пациентов с эпилепсией»

Исследование эффективности методики кистевого теппинга (ЕріТарр®)

Дата: ____/____/____, мм./дд./гг.
Имя пациента: _____, Возраст: _____ лет

ИНСТРУКЦИЯ

ИЗМКИТ – это исследование эффективности методики кистевого теппинга с использованием «ЕріТарр®» для взрослых людей (18 лет и старше), страдающих эпилепсией. Этот опросник должен заполнять только человек, страдающий эпилепсией (или родственник или друг), потому что никто другой не знает, как Вы себя чувствуете. В опроснике 14 вопросов. Ответьте на каждый вопрос, обведя соответствующий номер (1, 2, 3 ...). Если Вы не уверены, как ответить на вопрос, дайте подсказочный ответ и напишите комментарий или объяснение своему ответу. Эти комментарии могут быть полезны, если Вы обсудите ИЗМКИТ со своим врачом. Заполненные анкеты после применения методики кистевого теппинга «ЕріТарр®» помогут помочь Вам и Вашему врачу понять, как эти изменения повлияли на Вашу жизнь.

1. Как бы Вы в целом оценили эффективность авторской методики кистевого теппинга? (Обведите одно число на шкале ниже)

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

Эффективна Совершенно не эффективна

Эти вопросы касаются того, как Вы себя ЧУВСТВУЕТЕ и каково было Вам в течение последних 4 недель, во время применения методики кистевого теппинга «ЕріТарр®». Для каждого вопроса укажите один ответ, наиболее близкий к тому, что Вы чувствовали. За последние 4 недели...

	Всё время	Большую часть времени	Нечасто	Иногда	Редко	Никогда
2. Чувствовали ли Вы предвещания эпилептических приступов?	1	2	3	4	5	6
3. Использовали ли Вы трезвую или бдительность во время предвещаний эпилептических приступов?	1	2	3	4	5	6

4. Как часто Вы использовали «ЕріТарр®» во время предвещаний приступов?

	1	2	3	4	5	6
5. Чувствовали ли Вы себя во время использования «ЕріТарр®» спокойнее и увереннее?	1	2	3	4	5	6
6. Беспечность ли Вы во время использования «ЕріТарр®», что у Вас разовьются эпилептические приступы?	1	2	3	4	5	6
7. Были ли у Вас трудности с использованием «ЕріТарр®»?	1	2	3	4	5	6

8. Какова была КАЧЕСТВО ВАШЕЙ ЖИЗНИ за последние 4 недели?

Иногда очень плохо
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

Какова частота эпилептических приступов:

	Всё время	Большую часть времени	Нечасто	Иногда	Редко	Никогда
9. Какова частота эпилептических приступов?	1	2	3	4	5	6

9. До использования «ЕріТарр®»

	1	2	3	4	5	6
10. Во время использования «ЕріТарр®»	1	2	3	4	5	6

Пользовались ли Вы другими немедикаментозными методами:

	Постоянно	Часто	Время от времени	Лишь малость	Никогда
11. Использовали ли Вы ранее другие опилекиицие методы во время предвещаний эпилептических приступов?	1	2	3	4	5

12. Если использовали, то какой метод, напишите (до начала использования методики кистевого теппинга):

13. Удавалось ли Вам, используя методику кистевого теппинга «ЕріТарр®», остановить/предотвратить эпилептические приступы:

ДА
НЕТ

14. Оцените безопасность использования методики кистевого теппинга «ЕріТарр®»:

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

→ Ни во все безопасна

→ Полностью безопасна

Рисунок 1. Шкала исследования эффективности авторской методики кистевого теппинга (ЕріТарр®).

Таблица
Протокол исследования авторского метода кистевого теппинга ЕріТарр® у пациентки А. со структурной фокальной эпилепсией

Мероприятие	Визит 1 (рандомизация)	Визит 2 (включение в исследование)	Визит 3 (через 3 месяца)	Визит 4 (через 6 месяцев)
Анамнез жизни	+	—	+	+
Анамнез заболевания	+	—	+	+
Анализ дневника наблюдения за приступами	+	+	+	+
Неврологическое обследование	+	+	+	+
Видеомониторинг ЭЭГ	+	—	—	+
Компьютерная ЭЭГ	—	+	+	—
MPT головного мозга по протоколу «Эпилепсия»	+	—	—	—
Терапевтический лекарственный мониторинг ПЭП в крови	+	—	—	—
Шкала тревоги и депрессии Бека	+	—	—	—
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	+	—	—	—
Краткая шкала исследования психического статуса (MMSE)	+	—	—	—
Батарея лобной дисфункции (FAB)	+	—	—	—
Шкала оценки качества жизни больных с эпилепсией («Качество жизни при эпилепсии») (QOLIE 31)	—	+	+	+
Авторская шкала оценки эффективности и безопасности ЕріТарр® («Исследования эффективности метода кистевого теппинга ЕріТарр®»)	—	—	+	+
Обучение методике ЕріТарр®	—	+	—	—
Сеанс ЕріТарр®	—	+	+	+

Этические аспекты

Проведение настоящего исследования одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск) (протокол № 77/2017 от 26.06.2017). Все участники перед началом исследования подписывали добровольное информированное согласие. Пациентка с СФЭ не получала никакого вознаграждения за участие в настоящем исследовании. Исследователи не получали никакого вознаграждения за проведение настоящего исследования.

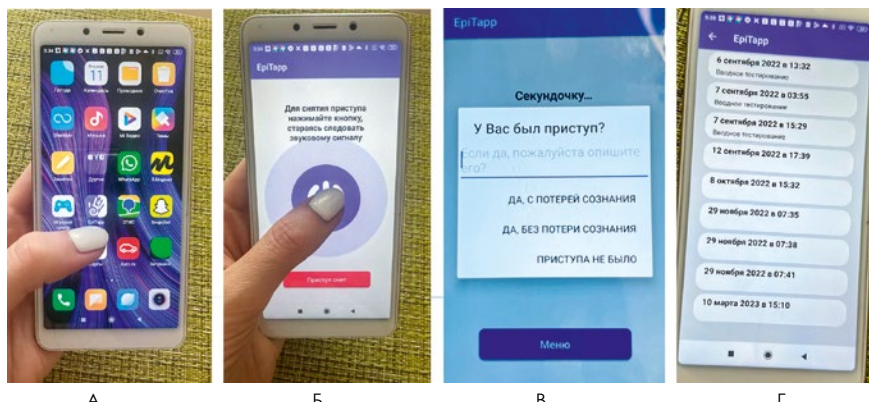


Рисунок 2. Демонстрация использования пациенткой А. приложения ЕріТарр® в терапевтическом режиме: А – приложение готово к использованию; Б – процедура кистевого теппинга; В – регистрация приступа; Г – дневник приступов.

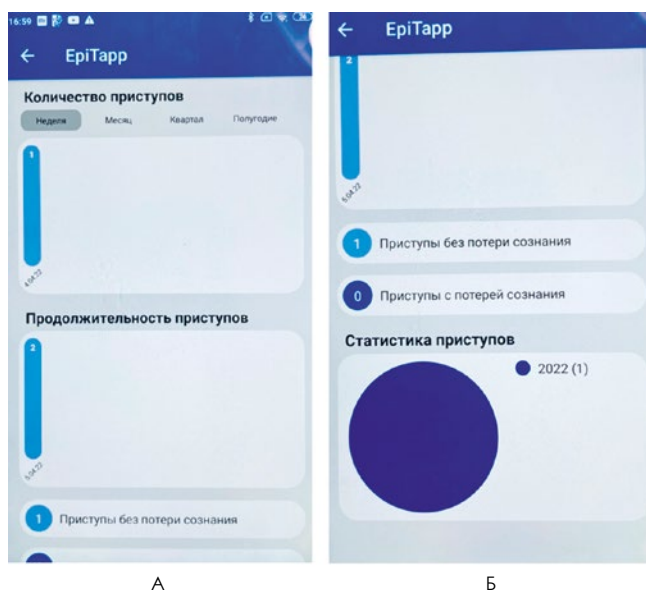


Рисунок 3. Дневник эпилептических приступов: А – статистика типов и продолжительности эпилептических приступов; Б – общее количество эпилептических приступов за определенное время.

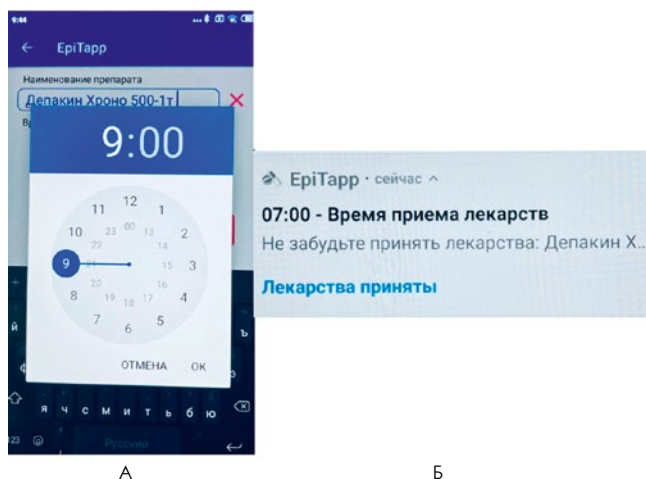


Рисунок 4. Напоминание о приеме противоэпилептического препарата: А – режим настройки времени и кратности приема противоэпилептического препарата; Б – уведомление о напоминании приема противоэпилептического препарата с режимом подтверждения «Лекарства приняты».

Результаты и обсуждение

Пациентка А., 31 год, 21 декабря 2021 года перенесла оперативное вмешательство по поводу микрохирургического удаления опухоли глиального ряда (рис. 5).

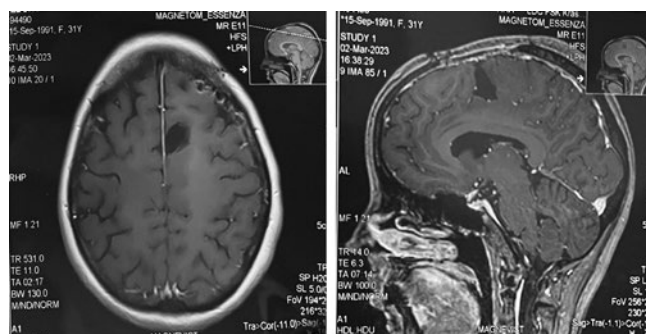


Рисунок 5. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки А. (31 год). Состояние после оперативного лечения: послеоперационные, постлучевые изменения в левой лобно-теменной области – послеоперационные кистозно-атрофические, глиозные, постлучевые изменения.

С 25 января по 15 марта 2022 года был проведен послеоперационный курс лучевой терапии. С апреля 2022 года выставлен диагноз «структурная фокальная эпилепсия с частыми фокальными соматомоторными приступами, с частыми билатеральными приступами с фокальным моторным началом (в правой верхней конечности) с последующей вторичной билатеральной трансформацией».

По результатам ЭЭГ-видеомониторинга, в бодрствовании регистрировалась интериктальная эпилептиформная активность в виде продолжительного регионального замедления корковой ритмики по лобным отведениям левого полушария головного мозга (рис. 6).

Течение эпилепсии было труднокурабельным, с развитием фармакорезистентности к ПЭП первой и второй очереди выбора, включая ПЭП нового поколения (препараты группы резерва), а также нежелательных побочных реакций. Противоэпилептическая терапия неоднократно менялась. На момент применения методики EpiTarr® пациентка получала вальпроевую кислоту 1000 мг в сутки в два приема и леветирacetам 1500 мг в сутки в два приема. Однако частые фокальные и билатеральные тонико-клонические приступы сохранялись.

Согласно дизайну исследования на визитах 2 и 3 пациентке А. был проведен компьютерный анализ ЭЭГ (рис. 7). Было выявлено повышение межполушарной когерентности в диапазоне бета-ритма в области фронтальной и префронтальной коры, что коррелирует с данными, полученными нами ранее [10] и в сочетании с клинической положительной динамикой за наблюдаемый временной период, свидетельствует о позитивном влиянии регулярного использования приложения EpiTarr® на биоэлектрическую активность головного мозга посредством активизации префронтальной коры как элемента противоэпилептической системы головного мозга.

При проведении анкетирования по шкале «Качество жизни при эпилепсии» (QOLIE 31) перед началом использования приложения EpiTarr® у наблюдаемой пациентки отмечалось значительное снижение качества жизни на фоне эпилепсии (до 4 баллов по 5-балльной субшкале, где 5 баллов – наилучший результат). Низкая оценка своего состояния здоровья (10 баллов по 100-балльной субшкале, где 100 баллов – наилучший результат) была связано с частыми эпилептическими приступами и постоянным беспокойством о возникновении нового травмирующего приступа. Учитывая молодой возраст пациентки, все это в значительной степени ограничивало ее

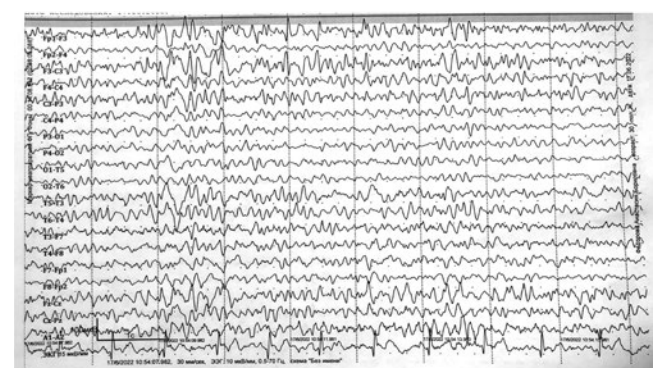


Рисунок 6. Фрагмент видеомониторинга электроэнцефалограммы пациентки А. (31 год): интериктальная эпилептиформная активность в виде регионального замедления по лобным отведениям слева.

социальные возможности, что проявлялось в снижении трудоспособности и повседневной активности. Пациентка постоянно испытывала социальную стигматизацию.

Согласно критериям включения и исключения пациентка А. была включена в настоящее исследование. Дата начала использования методики пациенткой А. – 06.09.2022. Длительность использования методики – 7 месяцев. Условия использования методики: при каждом возникновении начинающегося эпилептического приступа в виде тонического сокращения правой кисти. Приложение ЕріТарр® пациентка А. использовала дополнительно к получаемой ею противоэпилептической терапии в качестве простой и доступной методики самоуправления эпилептическими приступами.

Обсуждение

На визите 4 (через 6 месяцев от начала регулярного использования приложения ЕріТарр®) пациентке А. было проведено итоговое анкетирование по шкале эффективности и безопасности авторского метода кистевого теппинга (рис. 8). Было выявлено, что на фоне использования приложения ЕріТарр® у пациентки отмечается улучшение качества жизни на 67% в связи с возможностью останавливать начинающийся ФП и предотвратить развитие БТКП. Уже через 3 месяца регулярного использования приложения пациентка вернулась к работе. Более того, пациенткой самостоятельно был пройден очный курс усовершенствования по специальности в другом городе. Также у нее появилась возможность продолжить регулярные занятия спортом.

При анализе дневника наблюдения за эпилептическими приступами показано, что в 93% случаев пациентке удавалось купировать начинающийся моторный ФП и предотвратить его трансформацию в БТКП. На фоне регулярного использования методики ЕріТарр® у пациентки уменьшилась частота ФП на 55,8% к визиту 4 по сравнению с визитом 2. Пациентка А. на 95% оценила эффективность и безопасность приложения ЕріТарр®.

Пациентка А. положительно оценила личный опыт использования приложения ЕріТарр®: «Пользуюсь

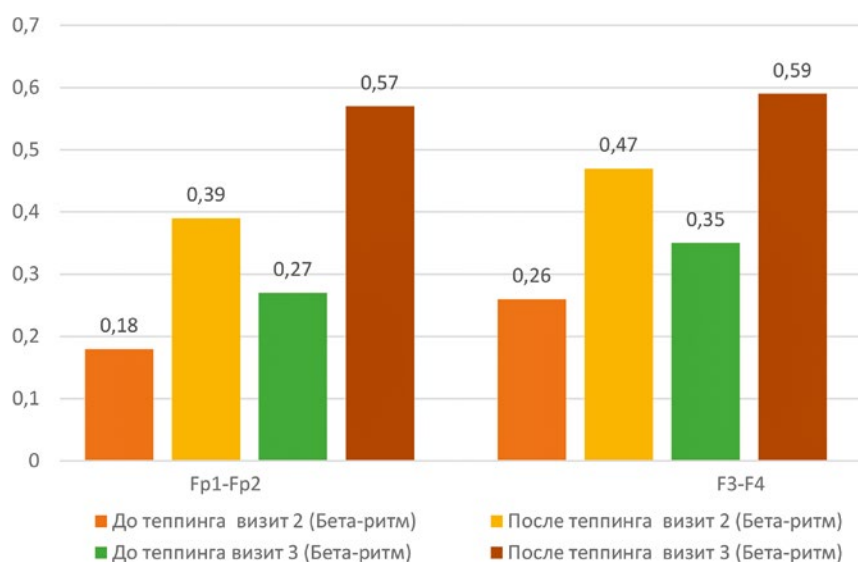


Рисунок 7. Динамика коэффициентов межполушарной когерентности до и после сеанса кистевого теппинга с использованием приложения ЕріТарр®: оранжевый цвет – перед сеансом кистевого теппинга (визит 2) бета-ритм; желтый цвет – после сеанса кистевого теппинга (визит 2) бета-ритм; зеленый цвет – перед сеансом кистевого теппинга (визит 3) бета-ритм; коричневый цвет – после сеанса кистевого теппинга (визит 3) бета-ритм

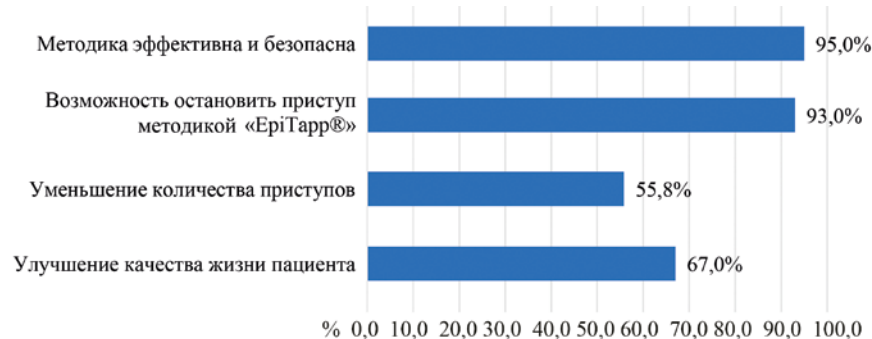


Рисунок 8. Оценка использования приложения ЕріТарр®, данная пациенткой А. (31 год) со структурной фокальной эпилепсией, визит 4.

приложением, когда начинается приступ, оно меня успокаивает и не позволяет приступу развиваться дальше. Благодаря ЕріТарр® перестала бояться оставаться одна дома. Очень полезное приложение».

Заключение

Таким образом, применение приложения ЕріТарр® позволило женщине с труднокурабельной СФЗ без изменения схемы и дозы применяемых ПЭП получить возможность контролировать эпилептические приступы. Регулярное использование пациенткой приложения ЕріТарр® привело к значительному снижению количества БТКП и уменьшению количества и тяжести фокальных приступов на 55,8% от исходного уровня. Все это позволило улучшить качество жизни наблюдаемой пациентки и значительно облегчить ее социальную и трудовую адаптацию на фоне фармакорезистентной эпилепсии.

Список литературы / References

- Marks WA, Hernandez A, Gabriel M. Epilepsy: habilitation and rehabilitation. Semin Pediatr Neurol. 2003 Jun; 10 (2): 151–8. DOI: 10.1016/s1071-9091(03)00023-8. PMID: 14572151.
- Петров К. В., Можейко Е. Ю., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Народова Е. А. Использование Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при установлении реабилитационного диагноза пациентам с юношеской миоклонической эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021; 13 (3): 237–248. <https://doi.org/10.17749/20778333/epi.par.con.2021.071>
- Petrov K. V., Mozhayko E. Yu., Schnayder N. A., Petrova M. M., Narodova E. A. Using the International Classification of Functioning, Disabilities and Health in Establishing a Rehabilitation Diagnosis in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. Epilepsy and Paroxysmal Conditions. 2021; 13 (3): 237–248 (In Russ.)
- International classification of functioning, disability and health: ICF. Geneva: World Health Organization; 2001. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42407/9241545429.pdf;jsessionid=bb52ceb8df02fc9f9caf9368195e1f5e?sequence=1> (accessed 17.03.2021)

- Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klassifikatsiya-epilepsii-mezhdunarodnoy-protivoepilepticheskoy-ligi-peresmotri-i-obnovlenie-2017-goda>
Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, Burd SG, Avakyan GG. Classification of epilepsy by the International Antiepileptic League: Revision and update 2017. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2017. No. 1. (In Russ.)
- Baxendale S. Cognitive rehabilitation and prehabilitation in people with epilepsy. Epilepsy Behav. 2020 May; 106: 107027. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107027. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32208338.
- Marks WA, Hernandez A, Gabriel M. Epilepsy: habilitation and rehabilitation. Semin Pediatr Neurol. 2003 Jun; 10 (2): 151–8. DOI: 10.1016/s1071-9091(03)00023-8. PMID: 14572151.
- Батышева Т. Т., Гузева В. И., Платонова А. Н., Быкова О. В., Шиошвили В. А., Ногова Е. В., Флёрис Л. В. Клинические рекомендации по реабилитации детей с эпилепсией и двигательными нарушениями. 2015.
Batyshova T. T., Guzeva V. I., Platonova A. N., Bykova O. V., Shioshvili V. A., Nogova E. V., Fleuris L. V. Clinical guidelines for the rehabilitation of children with epilepsy and movement disorders, 2015 (In Russ.)
- Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» от 2022 года.
Clinical guidelines 'Epilepsy and status epilepticus in adults and children', 2022 (In Russ.)
- Народова Е. А., Шнайдер Н. А., Карнаухова В. Е., Народова В. В. Опыт применения приложения EpiTapp при структурной фокальной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021; 13 (4): 367–376. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.066>
Narodova E. A., Schnayder N. A., Karnaukhov V. E., Narodova V. V. Experience with the use of the EpiTapp application in structural focal epilepsy. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2021; 13 (4): 367–376. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.066> (In Russ.)
- Народова Е. А., Шнайдер Н. А., Ерахтин Е. Е., Карнаухова В. Е., Газенкампов К. А., Дмитренко Д. В. Влияние кистевого теппинга по авторской методике на динамику межполушарной интеграции и «внутреннего» ритма у здоровых взрослых. Медицинский алфавит. 2019; 4 (36): 16–21. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-36\(411\)-16-21](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-36(411)-16-21)
Narodova E. A., Schnayder N. A., Erakhtin E. E., Karnaukhov V. E., Gazenkamp K. A., Dmitrenko D. V., Russ. Influence of hand tapping according to the author's method on the dynamics of interhemispheric integration and 'internal' rhythm in healthy adults. Medical Alphabet. 2019; 4 (36): 16–21. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-36\(411\)-16-21](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-36(411)-16-21) (In Russ.)

Статья поступила / Received 22.05.23

Получена после рецензирования / Revised 23.05.23

Принята к публикации / Accepted 24.05.23

Сведения об авторах

Народова Екатерина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней с курсом ПО¹. WoS Researcher ID: AAM-9051-2020. Scopus: 57203353014. RSCI SPIN-code: 9353-6628. ORCID: 0000-0002-6184-9206

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с. центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»¹, зам. рук. Института персонализированной психиатрии и неврологии². WoS Researcher ID: M-7084-2014; RSCI SPIN-code: 1952-3043. ORCID: 0000-0002-2840-837X

Народова Валерия Вячеславовна, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней с курсом ПО¹. RSCI SPIN-code: 1431-8530. ORCID: 0000-0001-5805

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Народова Екатерина Андреевна. E-mail: katya_n2001@mail.ru

Для цитирования: Народова Е. А., Шнайдер Н. А., Народова В. В. Клинический случай применения приложения EpiTapp® при структурной фокальной эпилепсии в качестве компонента реабилитационной программы. Медицинский алфавит. 2023; (14): 51–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-51-56>.

About authors

Narodova Ekaterina A., PhD Med, associate professor at Dept of Neurological Diseases with Postgraduate Education Course¹. WoS Researcher ID: AAM-9051-2020. Scopus: 57203353014. RSCI SPIN-code: 9353-6628. ORCID: 0000-0002-6184-9206

Schnayder Natalia A., DM Sci (habil.), professor, leading researcher at Centre for Collective Use 'Molecular and Cellular Technologies'¹, deputy chief of Institute of Personalized Psychiatry and Neurology². WoS Researcher ID: M-7084-2014; RSCI SPIN-code: 1952-3043. ORCID: 0000-0002-2840-837X

Narodova Valeria V., DM Sci, professor at Dept of Neurological Diseases with Postgraduate Education Course¹. RSCI SPIN-code: 1431-8530. ORCID: 0000-0001-5805

¹Krasnoyarsk State Medical University n.a. professor V. F. Voino-Yasensky, Krasnoyarsk, Russia
²St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Narodova Ekaterina A. E-mail: katya_n2001@mail.ru

For citation: Narodova E. A., Schnayder N. A., Narodova V. V. Case study of use of EpiTapp® app in structural focal epilepsy as component of rehabilitation program. Medical alphabet. 2023; (14): 51–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-51-56>.



Подписка на журнал 2023 год

Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия»

Стоимость печатной версии журнала при подписке через редакцию составляет 700 руб. за номер, электронной версии – 500 руб. за номер.
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «Сбербанк России», Москва

К/с 30101810400000000225

БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» – 4 выпуска в год.
Цена: 2800 руб. в год (печатная версия) или 2000 руб. (электронная версия).

Как подписаться

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