

Международный научно-практический журнал

# НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

2020, том 10, № 3

Восточная  
Европа

✓

Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe  
International Scientific Journal

2020 Volume 10 Number 3



Светлана Захарова, Михаил Лобухин и Денис Родькин в балете «Франческа да Римини» (музыка П. Чайковского, хореография Ю. Посохова) на сцене Большого театра в Москве, 14 марта 2017 года

ISSN 2226-0838 (Print)  
ISSN 2414-3588 (Online)

 ПМ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ



Превосходит карбамазепин

# ОКСЕТОЛ

(Оскарбазепин 150 мг, 300 мг, 600 мг №30)

**Лучшая эффективность  
и переносимость**

**Входит в Приказ №65**

**Сильный  
НО  
Мягкий**

**ВЫПИСЫВАЕТСЯ  
ПО ЛЬГОТАМ  
ДЕТЯМ  
И ВЗРОСЛЫМ**



**Оксетол**  
оскарбазепин  
таблетки, покрытые  
оболочкой 150 мг

**Оксетол**  
оскарбазепин  
таблетки, покрытые  
оболочкой 600 мг

**Оксетол**  
оскарбазепин  
таблетки, покрытые  
оболочкой 150 мг

**ДЛЯ МОНОТЕРАПИИ ИЛИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ  
ПАРЦИАЛЬНЫХ СУДОРОГ С ВТОРИЧНОЙ  
ГЕНЕРАЛИЗАЦИЕЙ ИЛИ БЕЗ НЕЕ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ**

**В отличие от карбамазепина:**

- Лучше переносится\*
- Не вызывает собственного метаболизма (отсутствие аутоиндукции)
- Имеет низкий потенциал лекарственного взаимодействия
- Не требует мониторинг гематологических параметров

Рег. уд. МЗ РБ №10514/16 от 05.10.2016 г.

На правах рекламы. Лекарственное средство. Имеются противопоказания и побочные реакции. Имеются особые условия по применению во время беременности.

**Производитель: Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия**

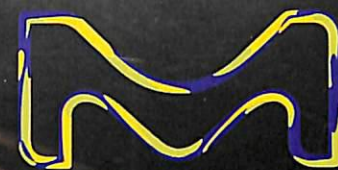
В Республике Беларусь 220113, г. Минск, ул. Мележа, д.1, офис 1118

Тел./факс (017) 364-54-57

e-mail: [minsk-office@sunpharma.org](mailto:minsk-office@sunpharma.org)

[www.sunpharma.com](http://www.sunpharma.com)

\* Neurology 2008 Nov4; 71(19): 527-34



**Ребиф® – опыт,  
который помогает жить**



**ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.**

**Ребиф®**  
(интерферон бета-1а)

**MERCK**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата РЕБИФ®

Торговое название: Ребиф® / Rebif® Международное непатентованное название: Интерферон бета-1а Состав: Один предварительно заполненный шприц в 0,5 мл раствора содержит: активное вещество: интерферон бета-1а – 22 мкг (6 млн МЕ) или 44 мкг (12 млн МЕ); вспомогательные вещества: бензиловый спирт, маннитол (E421), L-метионин, полоксамер 188, 0,01 М буферный раствор натрия ацетата pH 4,2.

Форма выпуска и упаковка: По 0,5 мл раствора для инъекций, содержащего 22 мкг (6 млн МЕ) или 44 мкг (12 млн МЕ), в стеклянном шприце со стальной иглой. По 3 или 12 предварительно заполненных шприцев вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке. Фармакотерапевтическая группа: Иммуностимуляторы, интерфероны. Код АТХ: L03AB07 Показания к применению: Ребиф в дозировках 22 мкг и 44 мкг показан для лечения: - пациентов с рассеянным склерозом с рецидивирующим течением. В клинических исследованиях это состояние определялось по наличию двух или более обострений за предыдущие два года. Ребиф в дозировке 44 мкг показан для лечения: - пациентов с единственным клиническим эпизодом демиелинизации (клинически изолированный синдром) с активным воспалительным течением при исключении альтернативного диагноза и наличии высокого риска развития клинически достоверного рассеянного склероза. Эффективность применения препарата у пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза без рецидивирующей активности не была продемонстрирована.

Противопоказания: - Гиперчувствительность к природному или рекомбинантному интерферону бета или к любому из вспомогательных компонентов препарата; - тяжелая депрессия и/или наличие суицидальных намерений.

Побочное действие: Очень часто ( $\geq 1/10$ ): нейтропения, лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; бессимптомное повышение уровня трансаминаз; головная боль; воспаление в месте инъекции; реакции в месте инъекции, гриппоподобные симптомы. Часто ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ): серьезное повышение уровня трансаминаз; депрессия; рвота; диарея, запор, тошнота; зуд, сыпь, эритема; тошная сыпь, макулопапулезная сыпь, алопеция; миалгия, артралгия; боль в месте инъекции; бессонница, озноб, лихорадка. Звездочка (\*) указывает на то, что побочные реакции установлены во время после-регистрационных наблюдений. Способ применения и дозы: Дозы: В начале лечения препаратом Ребиф для развития тахифилаксии, способствующей снижению частоты побочных реакций, рекомендуется подкожно вводить дозу 8,8 мкг, которую затем следует увеличивать на протяжении 4-недельного периода до достижения целевой дозы. Способ введения: Ребиф вводят в виде подкожных инъекций. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Исследования о взаимодействии интерферона бета-1а с другими лекарственными средствами. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Ребиф в сочетании с лекарственными средствами, которые имеют такой же терапевтический индекс и клиренс которых осуществляется преимущественно при помощи печеночных ферментов (таких как цитохром Р450, с противораковыми препаратами и некоторыми антигипертензивными препаратами). Данные клинических исследований указывают на то, что во время рецидивов заболевания пациентов с рассеянным склерозом могут одновременно применять Ребиф и препараты кортикостероидов или АКТГ. Особые указания: Пациентов следует предупреждать о побочных реакциях, которые чаще всего наблюдаются при введении интерферона бета, в том числе о симптомах гриппоподобного симптома. Эти симптомы обычно наиболее выражены в начале лечения, а при продолжении лечения их частота и интенсивность снижаются. Детородный возраст: Беременность и кормление грудью: Беременность: Риск серьезных врожденных пороков развития после воздействия интерферона бета до зачатия или во время первого триместра беременности не возрастает. В случае клинической необходимости можно рассмотреть целесообразность применения препарата Ребиф во время беременности. Кормление грудью: Препарат Ребиф можно применять во время кормления грудью. Фертильность: Влияние препарата Ребиф на фертильность не изучалось.

Дети и подростки: Официальных клинических или фармакокинетических исследований применения препарата у детей и подростков не проводилось. Ограниченные данные позволяют предположить, что профиль безопасности у детей и подростков (от 2 до 17 лет), принимающих препарат Ребиф 22 мкг или 44 мкг три раза в неделю, подобен профилю, наблюдаемому у взрослых пациентов. Условия отпуска: По рецепту. Производитель: Мерк Сероно С.п.А. Виа делье Маниолие (район Индустриальной зоны), 70026 Модугно (БА), Италия.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата РЕБИФ®, № 699 от 06.07.2020г. Рег. уд. МЗ РБ ЛС № 10830/20 от 26.06.2020, действительно до 26.06.2025.

Для использования среди профессионалов здравоохранения

За дополнительной информацией обращаться по адресу:

ООО «Мерк» 115054, г. Москва, ул. Валуевская, д. 35

Телефон: +7-495-937-3304,

Факс: +7-495-937-3305

www.merckgroup.com

**MERCK**

Представительство  
ООО «Сона-Фарм» (Украина) в РБ  
220089, г. Минск, пр-т Дзержинского, 57-12

Тел.: +375 (17) 372 66 40

E-mail: office@sona-pharm.com



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

RECIPE.BY

ТАЮТ ВРАЧИ

Международный научно-практический журнал

# НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

Восточная  
Европа

neuro.recipe.by

2020, том 10, № 3

Основан в 2011 г.

## Беларусь

Журнал зарегистрирован  
в Министерстве информации  
Республики Беларусь  
Регистрационное свидетельство № 459

### Учредители:

УП «Профессиональные издания»,  
ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### Адрес редакции:

220049, Минск, ул. Кнорина, 17  
Тел.: +375 (17) 322 16 78, +375 (44) 591 00 50  
e-mail: neuro@recipe.by

### Директор Евтушенко Л.А.

Заместитель главного редактора Жабинский А.В.

Руководитель службы рекламы

и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

### Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)  
индивидуальный индекс 01234  
ведомственный индекс 012342

ГП «Пресса» (Украина)

индекс 60208

в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан)

индекс 01234

В электронных каталогах «Газеты и журналы»

на сайтах агентств:

ООО «Северо-Западное Агентство "Прессинформ"»

(Российская Федерация)

ООО «Информнаука» (Российская Федерация)

ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация)

ГП «Пошта Молдовой» (Молдова)

АО «Летувос паштас» (Литва)

ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия)

Фирма INDEX (Болгария)

Kubon&Sagner (Германия)

индекс 01234

В Украине подписка оформляется через офис

ООО «Профессиональные издания. Украина».

## Украина

Журнал зарегистрирован  
в Государственной регистрационной  
службе Украины  
Регистрационное свидетельство КВ № 18185-6985Р

### Учредитель:

УП «Профессиональные издания»

### Офис в Украине:

ООО «Профессиональные издания. Украина»  
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,  
офис 201

### Директор Евтушенко Л.А.

Контакты:

Тел.: +38 044 33 88 704, +38 067 102 73 64

e-mail: pi\_info@ukr.net

Электронная версия журнала доступна  
на сайте neuro.recipe.by,  
в Научной электронной  
библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View,  
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь  
в редакцию в Минске  
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

Подписано в печать 30.09.2020.

Тираж в Беларуси 1000 экз.

Тираж в Украине 2800 экз.

Заказ №1422-1423

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,

изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-103, г. Минск.

ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного

разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2020

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2020

Беларусь

Украина

**Главный редактор**  
Лихачев Сергей Алексеевич,  
д-р мед. наук, проф.

**Главный редактор**  
Слободин Татьяна Николаевна,  
д-р мед. наук, проф.

**Редакционная коллегия:**

Алексеев Ю.В., канд. мед. наук (Витебск),  
Астапенко А.В., канд. мед. наук (Минск),  
Капацевич С.В., канд. мед. наук (Минск),  
Короткевич Е.А., д-р мед. наук, проф. (Минск),  
Кулеш С.Д., д-р мед. наук, проф. (Гродно),  
Латышева В.Я., д-р мед. наук, проф. (Гомель),  
Нечипуренко Н.И., д-р мед. наук, проф. (Минск),  
Рушкевич Ю.Н., д-р мед. наук (Минск),  
Сидорович Р.Р., д-р мед. наук (Минск),  
Смеянович А.Ф., д-р мед. наук, академик НАН РБ (Минск),  
Смычек В.Б., д-р мед. наук, проф. (Минск),  
Танин А.Л., канд. мед. наук, доц. (Минск),  
Федулов А.С., д-р мед. наук, проф. (Минск),  
Хмара М.Е., д-р мед. наук (Минск),  
Шалькевич Л.В., канд. мед. наук, доц. (Минск),  
Шанько Ю.Г., член-корр. НАН РБ,  
д-р мед. наук, проф. (Минск)

**Редакционный совет:**

Бельская Г.Н., д-р мед. наук, проф. (Челябинск, Россия),  
Голубев В.Л., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),  
Иллариошкин С.Н., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),  
Мирджурев Э.М., д-р мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан),  
Нургужаев Е.С., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан),  
Спирин Н.Н., д-р мед. наук, проф. (Ярославль, Россия),  
Федорова Н.В., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),  
Шабалов В.А., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),  
Яжно Н.Н., д-р мед. наук, проф., академик РАН (Москва, Россия),  
Хильц М., проф. (Эрланген, Германия),  
Мигланз Э., проф. (Рига, Латвия),  
Миллер А., проф. (Рига, Латвия),  
Вайткаус А., проф. (Каунас, Литва),  
Шваб С., проф. (Эрланген, Германия)

**Редакционная коллегия:**

Бачинская Н.Ю., д-р мед. наук, проф. (Киев),  
Возняк А.М., канд. мед. наук, доц. (Киев),  
Гриб В.А., д-р мед. наук, проф. (Ивано-Франковск),  
Григорова И.А., д-р мед. наук, проф. (Харьков),  
Девиняк О.Т., канд. фарм. наук, доц. (Ужгород),  
Дзяк Л.А., д-р мед. наук, проф., член-корр. НАМН Украины  
(Днепр),  
Козэлкин А.А., д-р мед. наук, проф. (Запорожье),  
Кузнецов В.В., д-р мед. наук (Киев),  
Литвиненко Н.В., д-р мед. наук, проф. (Полтава),  
Морозова О.Г., д-р мед. наук, проф. (Харьков),  
Мяловицкая Е.А., д-р мед. наук, проф. (Киев),  
Марьенко Л.Б., д-р мед. наук, проф. (Львов),  
Орос М.М., д-р мед. наук, проф. (Ужгород),  
Паенок А.В., д-р мед. наук, проф. (Львов),  
Пашковский В.И. (Днепр),  
Пашковский В.М., д-р мед. наук (Черновцы),  
Сон А.С., д-р мед. наук, проф. (Одесса),  
Товажнянская Е.Л., д-р мед. наук, проф. (Харьков),  
Третьякова А.И., д-р мед. наук (Киев),  
Черенько Т.М., д-р мед. наук, проф. (Киев),  
Шкробот С.И., д-р мед. наук, проф. (Тернополь),  
Ярошевский А.А., д-р мед. наук, проф. (Харьков)

**Редакционный совет:**

Головченко Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Киев),  
Mogozova O., PhD, Founder and Scientific Lead (США),  
Карабань И.Н., д-р мед. наук, проф. (Киев),  
Кузнецова С.М., д-р мед. наук, проф.,  
член-корр. НАМН Украины (Киев),  
Смоланка В.И., д-р мед. наук, проф. (Ужгород),  
Цимбалюк В.И., д-р мед. наук, проф.,  
президент НАН Украины (Киев)

**Рецензируемое издание**

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, РИНЦ.

Входит в Перечень изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов, Комитета по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (приказ председателя Комитета от 10 июля 2012 года №1082).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

В оформлении обложки использовано фото с сайта jackdevant.com.

Founded in 2011

## Belarus

The journal is registered  
in the Ministry of information  
of the Republic of Belarus  
Registration certificate № 459

**Founder:**

UE "Professional Editions",  
"Republican Scientific and Practical Centre  
of Neurology and Neurosurgery"  
of Ministry of Health of the Republic of Belarus

**Address of the editorial office:**

220049, Minsk, Knorin str., 17  
phone: +375 (17) 322 16 78  
e-mail: neuro@recipe.by

**Director Evtushenko L.**

**Deputy editor-in-chief Zhabinski A.**  
**Head of advertising and marketing Koval M.**  
**Technical editor Nuzhyn D.**

**Subscription:**

**Belarus:**  
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"  
individual index – 01234  
departmental index – 012342

SE "Press"(Ukraine)  
index 60208

in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan)  
index 01234

In the electronic catalogs "Newspapers  
and Magazines" on web-sites of agencies:  
LLC "North-West Agency «Pressinform»"  
(Russian Federation)  
LLC "Informnauka" (Russian Federation)  
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation)  
SE "Poshta Moldovey"(Moldova)  
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania)  
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia)  
"INDEX" Firm agency (Bulgaria)  
Kubon&Sagner (Germany)

index 01234

In Ukraine the subscription is made out through office  
LLC "Professional Edition. Ukraine".

## Ukraine

The journal is registered  
at the State registry of Ukraine  
Registration certificate № 18185-6985R

**Founder:**

UE "Professional Editions"  
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",  
office 201

**Office in Ukraine:**

LLC "Professional Editions. Ukraine"

**Director Evtushenko L.**

**Contacts:**  
phone: +38 044 33 88 704, +38 067 102 73 64  
e-mail: pi\_info@ukr.net

The electronic version of the journal  
is available on neuro.recipe.by,  
on the Scientific electronic library elibrary.ru,  
in the East View database, in the electronic  
library system iPRbooks

Concerning acquisition of the journal address  
to the editorial office in Minsk  
and the office in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 3 months.  
The price is not fixed.

Sent for the press 30.09.2020.  
Circulation in Belarus is 1000 copies.  
Circulation in Ukraine is 2800 copies.  
Order №1422-1423

Format 70x100 1/16, Litho

Printed in printing house

## Belarus

**Editor-in-Chief Sergey A. Likhachev,**  
D. Med. Sci., Professor

### **Edition Council:**

Alekseenko Yu., PhD in Med. Sci. (Vitebsk),  
Astapenko A., PhD in Med. Sci. (Minsk),  
Kapacevich S., PhD in Med. Sci. (Minsk),  
Korotkevich E., D. Med. Sci., Professor (Minsk),  
Kulesh S., D. Med. Sci., Professor (Grodno),  
Latysheva V., D. Med. Sci., Professor (Gomel),  
Nechipurenko N., D. Med. Sci., Professor (Minsk),  
Rushkevich Yu., D. Med. Sci. (Minsk),  
Sidorovich R., D. Med. Sci., (Minsk),  
Smeyanovich R., D. Med. Sci., Akkad. of NAS of Belarus (Minsk),  
Smychek V., D. Med. Sci., Professor (Minsk),  
Tanin A., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk),  
Fedulov A., D. Med. Sci., Professor (Minsk),  
Chmara M., D. Med. Sci. (Minsk),  
Shalkevich L., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk),  
Shan'ko Yu., fellow of NAS of Belarus,  
D. Med. Sci., Professor (Minsk)

### **Editorial Board:**

Bel'skaya G., D. Med. Sci., Professor (Russia, Chelyabinsk),  
Golubev V., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),  
Illarionov S., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),  
Mirdzhuraev E., D. Med. Sci., Professor (Uzbekistan, Tashkent),  
Nurguzhayev E., D. Med. Sci., Professor (Kazakhstan, Almaty),  
Spirin N., D. Med. Sci., Professor (Russia, Yaroslavl),  
Fedorova N., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),  
Shabalov V., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),  
Yahno N., D. Med. Sci., Professor,  
member of the Russian Academy of Sciences (Russia, Moscow),  
Hilz M.J., Professor (Germany, Erlangen),  
Miglani E., Professor (Riga, Latvia),  
Miller A., Professor (Riga, Latvia),  
Vaitkus A., Professor (Kaunas, Lithuania),  
Schwab S., Professor (Germany, Erlangen)

## Ukraine

**Editor-in-Chief Tatiana N. Slobodin,**  
D. Med. Sci., Professor

### **Edition Council:**

Bachinskaya N., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Voznyak O., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Kyiv),  
Gryb V., D. Med. Sci., Professor (Ivano-Frankivsk),  
Grygorova I., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),  
Dzyak L., D. Med. Sci., Professor, fellow of NAS of Ukraine (Dnepr),  
Devinyak O., PhD in Pharm. Sci., Assoc. Prof. (Uzhgorod),  
Karaban I., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Kozyolkin O., D. Med. Sci., Professor (Zaporozhye),  
Kuznetsov V., D. Med. Sci. (Kyiv),  
Lytvynenko N., D. Med. Sci., Professor (Poltava),  
Morozova O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),  
Myalovitskaya O., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Maryenko L., D. Med. Sci., Professor (Lviv),  
Oros M., D. Med. Sci., Professor (Uzhgorod),  
Payenok A., D. Med. Sci., Professor (Lviv),  
Pashkovskiy V. (Dnepr),  
Pashkovskiy V., PhD in Med. Sci., Professor (Chernovtsy),  
Son A., D. Med. Sci., Professor (Odessa),  
Tovazhnyanska O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),  
Tretyakova A., D. Med. Sci. (Kyiv),  
Cherenko T., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Shkrobot S., D. Med. Sci., Professor (Ternopil),  
Yaroshevsky O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv)

### **Editorial Board:**

Golovchenko Yu., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Morozova O., PhD, Founder and Scientific Lead(USA),  
Karaban I., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),  
Kuznetsova S., D. Med. Sci., Professor, fellow of NAS of Ukraine (Kyiv),  
Smolanka V., D. Med. Sci., Professor (Uzhgorod),  
Tsimbalyuk V., D. Med. Sci., Professor,  
President of NAS of Ukraine (Kyiv)

### **Peer-Reviewed Edition**

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the databases of Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, RSCI.

Included in the list of publications recommended for publication of the main scientific results of the Committee on the Control of Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (order of the Chairman of the Committee dated July 10, 2012 №1082).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Photo from jackdevant.com was used in the cover design.

## Как снять возникшее недопонимание между врачом и пациентом?



## МЕДИАЦИЯ

Переговоры, основанные на интересах сторон.

Нормализует отношения без разрушительных последствий, судебных заседаний, проверок, жалоб, экспертиз и неисполнимых решений.

Конфиденциально.

Оперативно.

Взаимовыгодно.

С участием профессионального медиатора.

### Медиация – это возможность:

для врача –  
быть защищенным в профессии,

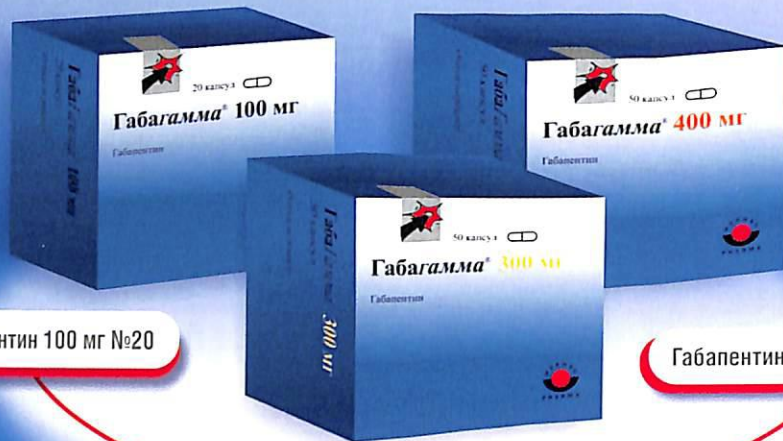
для пациента –  
реализовать свое право на охрану здоровья.

# Габагамма®



## СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ:

- **Нейропатический болевой синдром<sup>1</sup>**
- **Терапия эпилепсии<sup>1</sup>**
- **Адьювантная терапия при хронической неонкологической боли<sup>2</sup>**



Габапентин 100 мг №20

Габапентин 300 мг №50

Габапентин 400 мг №50



**Начальная доза 300 мг в сутки<sup>3</sup>**



**Максимальная доза 3600 мг в сутки<sup>3</sup>**

При снижении функции почек требуется индивидуальный подбор дозы<sup>3</sup>

Лекарственное средство. Имеются противопоказания и побочные реакции  
применение при беременности в период лактации оправдано только в том случае, если потенциальная польза для матери явно превышает возможный риск для плода/младенца

1. Клинический протокол «Диагностика и лечение заболеваний нервной системы (взрослое население)» Постановление МЗРБ №8 от 18.01.2018  
2. Приказ МЗРБ от 17.10.2014 N 1070. «Об утверждении клинического протокола диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с хронической неонкологической болью». 3. Инструкция по применению лекарственного средства ГАБАГАММА. Приказ МЗ РБ №437 от 12.05.2016г.



Глубокоуважаемые читатели нашего журнала!

20 лет назад в практическую медицину Республики Беларусь пришел препарат ботулотоксина группы А (БТА) – диспорт. Эта группа лекарств для нас была совсем новой, а препарат совсем не дешевый. Однако Министерство здравоохранения Республики Беларусь имело твердое убеждение в верности своего решения – это был единственный способ лечения мышечных дистоний. Сначала введение БТА осуществлялось в НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, позже переименованном в Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии».

Мне повезло стать первым неврологом, выполнившим инъекции БТА в нашей стране. Параллельно с активной практической деятельностью под моим руководством начала проводиться научно-исследовательская работа по проблемам мышечных дистоний. К исследовательской деятельности подключились научные сотрудники Юлия Николаевна Рушкевич и Елена Валерьевна Веевник, которые защитили кандидатские диссертации, посвященные вопросам спастической кривошеи и лицевых дискинезий. Внедрены и усовершенствованы методы лечения гиперактивности детрузора с применением инъекций БТА, в результате работы научным сотрудником Забродцем Глебом Викторовичем защищена кандидатская диссертация.

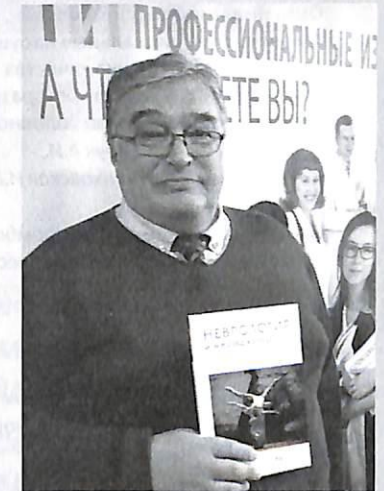
В настоящее время организована и внедрена система оказания медицинской помощи пациентам с мышечными дистониями с выполнением инъекций БТА в каждом областном центре и г. Минске. Большой вклад в улучшение качества медицинской помощи пациентам с дистоническими гиперкинезами был внесен доктором медицинских наук Татьяной Николаевной Чернуха, создан реестр пациентов, насчитывающий 1200 человек, внедрены методы лечения писчего спазма под контролем УЗИ, ларингеальной дистонии под ЭМГ-контролем.

За время активного использования ботулинотерапии в Центре внедрено лечение спастичности и силорее с использованием ультразвуковой навигации, которое проводит главный научный сотрудник доктор медицинских наук, доцент Ю.Н. Рушкевич.

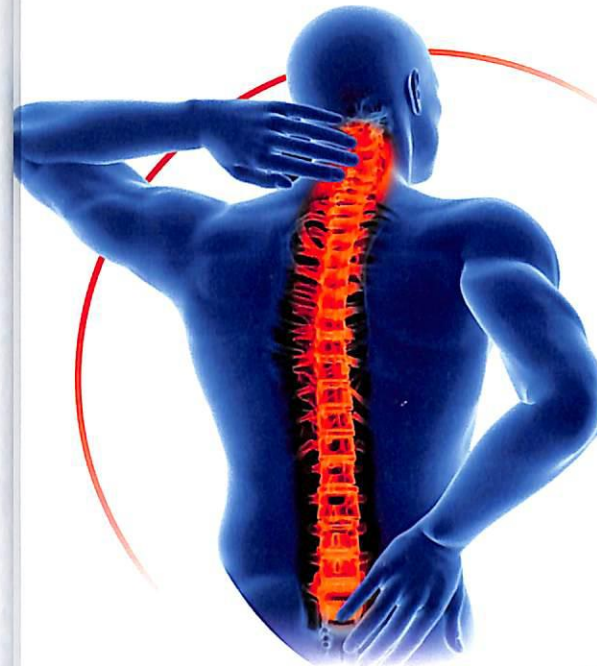
Специалисты Центра регулярно проводят конференции, семинары с мастер-классами по обучению теоретическим и практическим навыкам.

Данный номер журнала посвящен вопросам ботулинотерапии.

Главный редактор в Беларуси  
профессор Сергей Алексеевич Лихачев



## Боль в спине и шее?



- Синергичный эффект в уменьшении болевого синдрома
- Восстановление нервных волокон
- Сокращение сроков лечения
- Восстановление физической активности

### Мильгамма®



Раствор для внутримышечного введения  
1 ампула 2 мл содержит  
тиаламина гидрохлорид 100 мг  
пиридоксина гидрохлорид 100 мг  
цианкобаламина 1 мг  
лидокаин 20 мг

### Мильгамма® композитум



1 таблетка содержит  
бенфотиамин 100 мг  
пиридоксина гидрохлорид 100 мг

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРОТИВОПОКАЗАНО. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

Представительство компании «Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ» (Германия) в Республике Беларусь: 220004, г. Минск, ул. Раковская, д. 12, офис 201, тел./факс: (017) 203-59-42, (017) 203-07-51



### Оригинальные исследования

Клинико-функциональные нарушения, их коррекция и оценка качества клипирования у пациентов с разрывом артериальных аневризм головного мозга  
Сидорович Р.Р., Ахремчук А.И., Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д. .... 340

Прогнозирование исхода тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом на основе применения нейросетевого анализа  
Сенько К.В., Федулов А.С., Курочкин А.В., Головатая Е.А. .... 353

Стабилографическая характеристика рецидивирующей вестибулярной дисфункции при мигрени  
Марьенко И.П., Лихачев С.А., Можейко М.П. .... 367

Молекулярно-генетические маркеры риска развития хронизации головной боли напряженного типа и мигрени  
Костюк С.А., Полуян О.С., Марьенко И.П., Сумирский М.В. .... 381

Патоморфологические проявления перитуморозного воспаления при опухолях головного мозга  
Забродская Ю.М., Жукова Т.В., Смянович А.Ф., Рябцева С.Н., Гаджиев К.В., Скитева Е.Н., Потемкина Е.Г., Воробьева О.М., Ситовская Д.А., Дедковский А.А., Зрелов А.А. .... 392

Соотношение болевого синдрома, вегетативных изменений и уровня тревоги и депрессии при дорсалгиях у военнослужащих срочной военной службы  
Мирджраев Э.М., Джаббаров А.М. .... 400

Описание клинического случая  
Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия и атрофия зрительных нервов: описание клинического случая  
Мирзоян А.Р., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Рушкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Мальгина Е.В., Голец Ю.Н. .... 405

Применение лекарственных средств  
Нестероидные противовоспалительные средства: риски и польза  
Михайловская Н.А., Слободин Т.Н. .... 414

### К 20-летию ботулинотерапии в Республике Беларусь

20 лет ботулинотерапии мышечных дистоний в Республике Беларусь: итоги работы  
Лихачев С.А., Чернуха Т.Н., Рушкевич Ю.Н., Веевник Е.В., Глеб О.В., Белоголовая Е.А., Забродец Г.В., Черненко Н.И., Зобнина Г.В., Мельник В.Ф. .... 435

Ботулотоксин в неврологической практике: прошлое, настоящее, будущее  
Чернуха Т.Н. .... 446

Первый опыт ботулинотерапии при хронической мигрени в Республике Беларусь  
Глеб О.В., Чернуха Т.Н., Лихачев С.А., Марьенко И.П. .... 452

Актуальные вопросы диагностики и лечения нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей при патологии спинного мозга с применением ботулотоксина типа А  
Лихачев С.А., Строцкий А.В., Забродец Г.В., Рагузин А.А. .... 461

Спастичность: клиничко-патологические особенности и ботулинотерапия  
Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А., Галиевская О.В. .... 470

Эффективность применения ботулинического токсина типа А в зависимости от типа походки у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича  
Яковлев А.Н., Смычек В.Б. .... 480

Краткие сообщения  
Организация оказания медицинской помощи пациентам с мышечными дистониями в Гомельской области  
Костюк И.П. .... 491

Опыт применения препарата диспорт при фокальных дистониях в Могилевской области  
Карпечина О.А. .... 493

Клиническое наблюдение пациентки с сегментарной мышечной дистонией с положительным результатом применения ботулинического токсина типа А  
Грига Т.Н. .... 495

# ОФОРМИТЕ ПОДПИСКУ НА ПЕЧАТНЫЕ ИЗДАНИЯ

«Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа», «Психиатрия, психотерапия и клиническая психология», «Евразийский онкологический журнал», «Педиатрия. Восточная Европа», «Офтальмология. Восточная Европа», «Дерматовенерология. Косметология», «Клиническая инфектология и паразитология», «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа», «Оториноларингология. Восточная Европа», «Рецепт», «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа», «Кардиология в Беларуси», «Лабораторная диагностика. Восточная Европа», «Хирургия. Восточная Европа», «Стоматология. Эстетика. Инновации»



ЧИТАЕМ С УДОВОЛЬСТВИЕМ –  
БЕЗ WI-FI, БЕЗ ТРАФИКА, БЕЗ ПОДЗАРЯДКИ

220049, РБ, г. Минск, ул. Кнорина, 17  
тел. 017-322-16-85  
моб. +375-44-591-00-51  
e-mail: [podpiska@recipe.by](mailto:podpiska@recipe.by)  
[www.recipe.by](http://www.recipe.by)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

## Original Researches

Clinical and Functional Disorders, their Correction and Assessment of the Quality of Clipping in Patients with Ruptured Cerebral Arterial Aneurysms  
*Sidorovich R., Ahremchik A., Nepochurenko N., Pashkouskaya I.* .....340

Predicting the Outcome of Thrombolytic Therapy in Patients with Ischemic Stroke Based on the Use of Neural Network Analysis  
*Senko K., Fedulov A., Kurochkin A., Golovataya E.* .....353

Stabilographic Characteristics of Recurrent Vestibular Dysfunction in Migraine  
*Maryenko I., Likhachev S., Mozheiko M.* ....367

Molecular-Genetic Markers of the Risk of Development of Chronization of Tension Headache and Migraine  
*Kostiuk S., Poluyan O., Maryenko I., Simirski M.* .....381

Pathomorphological Manifestations of Peritumorous Inflammation in Brain Tumors  
*Zabrodskaya Yu., Zhukova T., Smeyanovich A., Ryabtseva S., Gadzhiev K., Skiteva E., Potemkina E., Vorobyova O., Sitovskaya D., Dedkovskii A., Zrellov A.* .....392

Relationship of Pain Syndrome, Vegetative Changes, and Anxiety and Depression Level in Dorsalgia in Servicemen of Urgent Military Service  
*Mirdzhuraev E., Dzhabbarov A.* .....400

## Clinical Case

Hereditary Motor Sensory Polyneuropathy and Optic Nerve Atrophy: Case Report  
*Mirzoyan A., Kulikova S., Likhachev S., Rushkevich Y., Zabrodets G., Malgina E., Golets Y.* .....405

## Drugs Applying

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Risks and Benefits  
*Mykhailovska N., Slobodin T.* .....414

## To the 20<sup>th</sup> Anniversary of Botulinum Therapy in the Republic of Belarus

20 Years of Botulinum Therapy of Dystonia in the Republic of Belarus: Results of Work  
*Likhachev S., Charnukha T., Rushkevich Y., Veevnik E., Gleb O., Belogolovaya E., Zabrodec G., Chernenko N., Zobnina G., Mel'nik V.* .....435

Botulinum Toxin in Neurological Practice: Past, Present, Future  
*Charnukha T.* .....446

The First Experience of Using Botulinum Therapy for Chronic Migraine in Belarus  
*Hleb V., Charnukha T., Likhachev S., Maryenka I.* .....452

Current Issues of Diagnostics and Treatment of Neurogenic Dysfunction of the Lower Urinary Tract in Spinal Cord Pathology Using Botulinum Toxin Type A  
*Likhachev S., Strotsky A., Zabrodets G., Raguzin A.* .....461

Spasticity: Clinical, Pathophysiological Features and Botulinum Toxin Therapy  
*Rushkevich Y., Likhachev S., Haliyeuskaya V.* .....470

Efficacy of Botulinum Toxin Type A Depending on Walk Abnormalities in Patients with the Spastic Forms of Cerebral Palsy  
*Yakovlev A., Smychek V.* .....480





DOI: <https://doi.org/10.34883/PL2020.10.3.030>  
УДК 616.83/616.13-007.64-001.5]-089

Сидорович Р.Р., Ахремчук А.И., Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Sidorovich R., Ahremchuk A., Nechipurenko N., Pashkouskaya I.  
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Клинико-функциональные нарушения, их коррекция и оценка качества клипирования у пациентов с разрывом артериальных аневризм головного мозга

Clinical and Functional Disorders, their Correction  
and Assessment of the Quality of Clipping in Patients  
with Ruptured Cerebral Arterial Aneurysms

### Резюме

**Цель.** Изучить клинико-функциональные нарушения у пациентов с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями (САК) до и после комплексного лечения с дополнительным к стандартной терапии применением сульфата магния. Оценить качество клипирования артериальных аневризм (АА) у пациентов с внутричерепными кровоизлияниями (ВЧК).

**Материалы и методы.** Проведен анализ клинических и функциональных нарушений у 51 пациента, оперированных в среднем на 10-е сутки после разрыва АА, разделенных на основную и контрольную группы. Всем пациентам было выполнено микрохирургическое клипирование разорвавшейся АА. В основную группу включены 27 пациентов, которым до и после операции дополнительно к стандартному лечению назначали сульфат магния. В контрольную группу вошли 24 пациента, которые получали стандартное лечение. Для оценки клинических нарушений использовали шкалы Ханта – Хесса, Всемирной федерации нейрохирургов (WFNS) и шкалу комы Глазго (ШКГ). Объективизация выраженности вазоспазма осуществлялась с помощью ультразвукового дуплексного сканирования церебральных артерий на стороне разрыва АА и контралатеральной стороне. Оценку качества клипирования АА головного мозга проводили с использованием интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым.

**Результаты.** У пациентов основной группы после комплексного лечения с сульфатом магния отмечалось достоверное снижение баллов по шкалам оценки тяжести состояния Ханта – Хесса ( $p=0,0001$ ) и WFNS ( $p=0,02$ ), увеличение баллов по шкале комы Глазго ( $p=0,001$ ) по сравнению с данными до лечения. В контрольной группе не установлено значимой разницы баллов по этим шкалам. По результатам транскраниальной доплерографии у пациентов обеих групп на момент поступления в стационар установлен вазоспазм легкой степени; на момент выписки – скорости мозгового кровотока по средней мозговой артерии оставались повышены на обеих сторонах.

**Выводы.** Применение до и после клипирования АА сульфата магния у пациентов с аневризматическими ВЧК приводит к достоверному улучшению их клинического состояния по указанным

шкалам относительно данных до лечения. По данным транскраниальной доплерографии у пациентов обеих групп скоростные характеристики мозгового кровотока по средней мозговой артерии на стороне разрыва АА и контралатеральной стороне оставались повышенными на момент выписки из стационара. Интраоперационное использование флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым способствует повышению качества клипирования АА.

**Ключевые слова:** разорвавшиеся артериальные аневризмы, клиника, диагностика, лечение, сульфат магния.

### Abstract

**Purpose.** To study clinical and functional disorders in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhages (SAH) before and after complex treatment with the use of magnesium sulfate in addition to standard therapy, to evaluate the quality of clipping of arterial aneurysms (AA) in patients with intracranial hemorrhages.

**Materials and methods.** The analysis of clinical and functional disorders was conducted in 51 patients divided into the main and control groups on the 10<sup>th</sup> day after the AA rupture. All patients underwent microsurgical clipping of the ruptured AA. The main group included 27 patients, who took magnesium sulfate in addition to standard treatment before and after AA clipping. The control group included 24 patients, who received standard treatment. The Hunt-Hess scale, the World Federation of Neurosurgeons (WFNS), and the Glasgow Coma Scale were used to assess the clinical disorders. Objectification of the severity of cerebral vasospasm was performed using ultrasound duplex scanning of the cerebral arteries on the side of the AA rupture and on the contralateral side. Assessment of the quality of clipping AA of the brain was performed using intraoperative fluorescent angiography with green indocyanine.

**Results.** A significant decrease of the scores of the Hunt-Hess ( $p=0.0001$ ) and WFNS ( $p=0.02$ ) scales of severity, the increase of the scores on the Glasgow Coma Scale ( $p=0.001$ ) were revealed in the main group of patients after complex treatment with magnesium sulfate if compared to the data before treatment. There was no significant difference in the scores on these scales in the control group. Patients of both groups had mild vasospasm at the time of admission to the hospital, according to the results of transcranial dopplerography; the velocity of cerebral blood flow through the middle cerebral artery remained elevated on the both sides at the time of discharge.

**Conclusions.** The use of magnesium sulfate before and after clipping of AA in patients with aneurysmal intracranial hemorrhages leads to significant improvement of their clinical condition on the specified scales if compared to the data before treatment. The speed characteristics of cerebral blood flow through the middle cerebral artery on the side of the AA rupture and on the contralateral side remained elevated at the time of discharge from the hospital in both groups, according to the transcranial dopplerography data. The effectiveness of using intraoperative fluorescent angiography with green indocyanin for microsurgical clipping of cerebral arterial aneurysms was showed.

**Keywords:** ruptured arterial aneurysms, clinic, diagnosis, treatment, magnesium sulfate.

### ■ ВВЕДЕНИЕ

По данным европейских исследователей, частота развития внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) составляет от 10 до 30 случаев на 100 тысяч населения в год [1, 2]. Кровоизлияние в паренхиму головного мозга составляет от 9 до 27% среди всех форм острого нарушения мозгового кровообращения [3, 4]. К этой тяжелой патологии мозга приводят болезни артерий и вен различного калибра, сосудистые



аневризмы и мальформации, амилоидная ангиопатия пожилых лиц и разнообразные нарушения системы гемостаза [5].

Одна из значимых проблем в хирургии артериальных аневризм (АА) – осложнения, возникающие при их клипировании, к которым относят неполное выключение аневризмы из кровотока, сдавление клипсой эфферентных и афферентных артерий. Процент неполного клипирования шейки аневризмы по данным литературы в недавнем прошлом достигал 4–19%, а непреднамеренного выключения несущего сосуда и перфорантов – 0,3–12% [6]. Неполное клипирование АА сохраняет риск ее разрыва, который составляет 0,14–0,5%. Ишемия головного мозга по данным неврологического осмотра, проведенного в первые часы после операции, развивается в 40–45% случаев. Преходящий неврологический дефицит после операции отмечается у 25–27%, стойкий – у 20% пациентов. Формирование очагов ишемии головного мозга повышает послеоперационную летальность в 3–3,5 раза [7]. Следовательно, несмотря на очевидные достижения в хирургии АА и развитие интенсивной терапии, летальность и инвалидизация после разрыва аневризм, возникновение субарахноидального кровоизлияния (САК), сосудистого спазма (СС), очагов ишемии и отека головного мозга остаются высокими.

Как известно, повышение внутричерепного давления, развитие воспалительных реакций в субарахноидальном пространстве способствуют накоплению интрацеллюлярной концентрации кальция и патологическому сокращению гладкомышечных клеток стенки артерий, иницирующих СС [8–10]. К одному из лекарственных средств патогенетической терапии СС при САК относится блокатор кальциевых каналов – нимодипин (Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с внутричерепными кровоизлияниями»; постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 55 от 01.06.2017 г.). Однако этот препарат не всегда приносит желаемый результат, о чем свидетельствуют исследования ряда авторов [11]. Дискутабельным и малоизученным вопросом терапии осложнений АА является возможность применения препаратов магния, в частности блокатора NMDA-рецепторов – сульфата магния, для профилактики и лечения СС при САК [10–14].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-функциональные нарушения у пациентов с аневризматическими САК до и после комплексного лечения с дополнительным к стандартной терапии применением сульфата магния. Оценить качество клипирования АА у пациентов с ВЧК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 51 пациент с разорвавшимися АА в остром периоде САК (4–21-й день) в возрасте 52,1±12,9 года, поступившие в нейрохирургические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии в период 2019 г. – май 2020 г. В зависимости от полученного лечения сформированы 2 группы пациентов. В контрольную группу вошли 24 пациента в возрасте 51,8±10,8 года, из них 10 (42%) мужчин и 14 (58%) женщин, оперированные на 10-е (7–13) сутки после разрыва АА и развития ВЧК. В контрольной группе у 8 человек выявлен разрыв аневризмы средней мозговой артерии (СМА), у 3 – внутренней соединительной артерии (ВСА), у 13 па-

циентов – разрыв аневризмы передней мозговой артерии – передней соединительной артерии (ПМА-ПСА). По данным КТ-ангиографии максимальный размер аневризмы у этих пациентов составил 7,3±2,1 мм.

В основную группу вошли 27 пациентов в возрасте 52,3±14,8 года, из них 9 (33%) мужчин и 18 (67%) женщин, оперированные на 10-е (6–12) сутки после разрыва АА. В основной группе у 9 человек выявлен разрыв аневризмы СМА, у 4 – ВСА, у 14 пациентов – разрыв аневризмы ПМА-ПСА. Размер АА составил 6,3±2,1 мм.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет; острый период после разрыва АА головного мозга (от 4 до 21 суток).

Критерии исключения из исследования: декомпенсированная патология органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем; цирроз печени с явлениями портальной гипертензии; сахарный диабет с отсутствием эффекта от введения инсулина; тяжелая хроническая почечная недостаточность; беременность; онкологические заболевания; инфекционные заболевания в острой и хронической стадиях; воспалительный процесс в организме; психические заболевания; расстройства сознания различной степени выраженности.

Сравнительная характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, на момент госпитализации пациенты контрольной и основной группы не отличались между собой по возрасту, полу, размеру и локализации аневризм, а также по количеству дней, прошедших от разрыва АА до ее хирургического лечения. Всем пациентам было выполнено выключение разорвавшейся аневризмы из кровотока методом клипирования.

У всех пациентов в до- и послеоперационном периоде оценивали неврологический статус, тяжесть САК по шкале Ханта – Хесса и шкале Всемирной федерации нейрохирургов (англ. World Federation of Neurosurgical Societies, WFNS). Для оценки угнетения уровня сознания

Таблица 1  
Характеристика пациентов контрольной и основной групп до операции

Показатель	Контрольная группа, n=24	Основная группа, n=27	Статистическая значимость различий
Возраст, лет	51,8±10,8	52,3±14,8	t=-0,14, p=0,891
Пол			
мужчины, абс. (%)	10 (42)	9 (33)	χ²=0,11, p=0,746
женщины, абс. (%)	14 (58)	18 (67)	
Количество дней, прошедших после разрыва АА, сут.	10 (7–13)	10 (6–12)	U=290, p=0,52
Распределение разорвавшихся АА по локализации:			
СМА, абс. (%)	8 (33)	9 (33)	χ²=0,09, p=0,766
ВСА, абс. (%)	3 (13)	4 (15)	
ПМА-ПСА, абс. (%)	13 (54)	14 (52)	χ²=0,01, p=0,908
Размер АА в наибольшем измерении, мм	7,3±2,1	6,3±2,1	t=1,62, p=0,11

Примечания: t – критерий Стьюдента для независимых групп, p – статистическая значимость различий между данными контрольной и основной групп.



**Table 1**  
Characteristics of patients in the control and main groups before surgery

Indicator	Control group, n=24	Main group, n=27	Statistical significance of differences
Age, years	51.8±10.8	52.3±14.8	t=-0.14, p=0.891
Gender Male, abs. (%) Female, abs. (%)	10 (42) 14 (58)	9 (33) 18 (67)	χ²=0.11, p=0.746
Number of days that have passed since the AA rupture, day	10 (7-13)	10 (6-12)	U=290, p=0.52
Distribution of ruptured AA by localization: MCA, abs. (%) ICA, abs. (%) ACA, abs. (%)	8 (33) 3 (13) 13 (54)	9 (33) 4 (15) 14 (52)	χ²=0.09, p=0.766 χ²=0.03, p=0.867 χ²=0.01, p=0.908
AA size in the largest dimension, mm	7.3±2.1	6.3±2.1	t=1.62, p=0.11

Notes: t is the Student's criterion for independent groups, p is the statistical significance of differences between the data of the control and main groups.

пациентов применяли шкалу комы Глазго (ШКГ). Для оценки риска развития церебрального СС после САК при первичной КТ головного мозга применяли модифицированную шкалу Фишера.

Для определения размеров, локализации аневризмы и внутримозговых кровоизлияний выполняется спиральная компьютерная томографическая ангиография (СКТ-АГ) на аппарате Discovery CT750HD.

Всем пациентам при поступлении и на момент выписки из стационара проводили ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) экстракраниальных отделов магистральных артерий головы и транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) на ультразвуковом аппарате HD 11 XE (Philips). Легкую степень выраженности церебрального СС устанавливали при увеличении пиковой систолической скорости кровотока (Vps) в M1 сегменте СМА до 130-160 см/с и индекса Линдегаарда (ИЛ) менее 3. Увеличение Vps от 160 до 240 см/с, а ИЛ от 3 до 6 считали умеренным СС, а Vps более 240 см/с и ИЛ свыше 6 – выраженным. Церебральный СС на момент госпитализации выявлен у 9 (75%) из 12 обследованных УЗДС пациентов контрольной группы, при этом у 2 (22%) из них развился выраженный ангиоспазм. В основной группе у 10 (50%) из 20 обследованных УЗДС пациентов выявлен СС, у 3 (30%) из них он был выраженной степени.

Всем пациентам было выполнено выключение разорвавшейся аневризмы из кровотока путем микрохирургического клипирования с использованием титановых клипс Язаргила.

При статистической обработке полученных данных применяли программу Statistica 10.0. При нормальном распределении данных вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение (M±SD), при распределении, отличном от нормального, – медиану (Me) и интервал между 25 и 75 процентилями. Сравнения проводили с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых групп, критерия Манна – Уитни для независимых групп (U-test). Сравнение двух независимых групп по одному качественному признаку выполняли с помощью критерия χ². Статистически значимыми являлись результаты при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе пациентов при поступлении в стационар в ясном сознании было 13 пациентов, в умеренном оглушении – 10 пациентов, в глубоком оглушении – 1 пациент. Тяжесть состояния по шкале Ханта – Хесса у большинства (67%, n=16) пациентов была II степени, III степень была у 17% (n=4), IV – у 8% (n=2) пациентов. По данным СКТ-АГ вероятность развития вазоспазма по модифицированной шкале Фишера определена у 17 пациентов контрольной группы на момент разрыва АА (данные анамнеза) и была следующая: у 5 (29%) человек – 2-й степени, у 10 (59%) – 3-й степени, у 2 (12%) – 4-й степени. До операции вероятность развития СС установлена у 8 (47%) человек – 1-й степени, у 3 (18%) – 2-й степени, у 5 (29%) – 3-й степени, у 1 (6%) пациента – 4-й степени.

У пациентов контрольной группы, оперированных на 10-е (7-13) сутки после разрыва АА и развития ВЧК, не установлено достоверной разницы баллов по шкалам оценки тяжести состояния Ханта – Хесса и WFNS, ШКГ и модифицированной шкале Фишера до и после проведенного стандартного лечения (табл. 2).

Проведен анализ линейной скорости кровотока в СМА и значений ИЛ на стороне разрыва АА и на контралатеральной стороне у 12 пациентов контрольной группы при поступлении в стационар и на момент выписки из стационара.

При поступлении в стационар у пациентов контрольной группы установлено развитие СС с повышением Vps по СМА на стороне АА

**Таблица 2**  
Балльная оценка состояния пациентов контрольной группы до и после стандартного лечения по различным шкалам, M±SD

Клинические шкалы, баллы	Контрольная группа		Статистическая значимость различий
	до лечения (1-е сутки поступления в стационар)	после лечения (на момент выписки из стационара)	
Ханта – Хесса	2,3±0,79	1,9±1,1	t=1,1, p=0,29
WFNS	1,9±0,9	2,0±1,1	t=-0,46, p=0,65
Комы Глазго	14,5±0,76	14,5±0,99	t=0,21, p=0,83
Фишера (модифицированная)	2,07±1,1	1,79±1,1	t=1,75, p=0,104

Примечания: здесь и в табл. 4 – t – критерий Стьюдента для зависимых групп, p – статистическая значимость различий между данными до и после лечения.

**Table 2**  
Score assessment of the condition of patients in the control group before and after standard treatment on different scales, M±SD

Clinical scales, scores	Control group		Statistical significance of differences
	Before treatment	After treatment	
Hunt – Hess	2.3±0.79	1.9±1.1	t=1.1, p=0.29
WFNS	1.9±0.9	2.0±1.1	t=-0.46, p=0.65
Glasgow Comas	14.5±0.76	14.5±0.99	t=0.21, p=0.83
Fischer (modified)	2.07±1.1	1.79±1.1	t=1.75, p=0.104

Notes: here and in the table 4 – t – Student's criterion for dependent groups, p – statistical significance of differences between the data before and after treatment.

( $U=64, p=0,007$ ) и контралатеральной стороне ( $U=32, p=0,0003$ ) и значения ИЛ ( $U=43, p=0,0006$  и  $U=46, p=0,002$ ) соответственно относительно данных здоровых лиц (табл. 3).

**Таблица 3**  
Систолическая скорость кровотока по СМА и ИЛ на стороне разрыва АА и на контралатеральной стороне у пациентов контрольной группы в различные сроки наблюдения, Ме (квартили)

Показатель	Здоровые лица, n=22	Контрольная группа, n=12	
		до лечения	на момент выписки из стационара
Vps по СМА на стороне разрыва АА, см/с	94 (82–112)	124 (101–196) $U=64, p=0,007$	153 (117–188) $U=26, p=0,0001$
Vps по СМА на контралатеральной стороне, см/с		147 (123–180) $U=32, p=0,0003$	130 (93–184) $U=58, p=0,017$
ИЛ на стороне разрыва АА	1,16 (1,1–1,3)	1,76 (1,49–2,74) $U=43, p=0,0006$	2,62 (1,22–2,76) $U=39, p=0,002$
ИЛ на контралатеральной стороне		2,0 (1,3–2,86) $U=46, p=0,002$	1,65 (0,90–2,61)

Примечание: здесь и в табл. 5 – U-test – критерий Манна – Уитни – сравнение со здоровыми лицами.

**Table 3**  
Systolic blood flow rate by MCA and IL on the side of the break of AA and on the contralateral side in patients of the control group in different follow-up periods, Me (quartiles)

Indicator	Healthy individuals, n=22	Control group, n=12	
		Before treatment	After treatment
MCA Vps on the side of the break of AA, sm/s	94 (82–112)	124 (101–196) $U=64, p=0,007$	153 (117–188) $U=26, p=0,0001$
MCA Vps on the contralateral side, sm/s		147 (123–180) $U=32, p=0,0003$	130 (93–184) $U=58, p=0,017$
IL on the side of the break of AA	1.16 (1.1–1.3)	1.76 (1.49–2.74) $U=43, p=0,0006$	2.62 (1.22–2.76) $U=39, p=0,002$
IL on the contralateral side		2.0 (1.3–2.86) $U=46, p=0,002$	1.65 (0.90–2.61)

Note: here and in the table 5 – U-test – the Mann–Whitney test – comparison with healthy individuals.

**Таблица 4**  
Балльная оценка состояния пациентов основной группы по различным шкалам

Клинические шкалы, баллы	Основная группа		Статистическая значимость различий
	до лечения (1-е сутки после поступления в стационар)	после лечения (на момент выписки)	
Ханта – Хесса	2,1±0,66	1,33±0,6	$t=6,2, p=0,0001$
WFNS	1,7±0,67	1,3±0,6	$t=2,54, p=0,02$
Комы Глазго	14,4±0,67	14,8±0,42	$t=-3,69, p=0,001$
Фишера (модифицированная)	1,92±1,0	1,46±0,8	$t=2,5, p=0,027$

**Table 4**  
Score assessment of the main group of patients on various scales

Clinical scales, scores	Main group		Statistical significance of differences
	Before treatment	After treatment	
Hunt – Hess	2.1±0.66	1.33±0.6	$t=6.2, p=0.0001$
WFNS	1.7±0.67	1.3±0.6	$t=2.54, p=0.02$
Glasgow Comas	14.4±0.67	14.8±0.42	$t=-3.69, p=0.001$
Fischer (modified)	1.92±1.0	1.46±0.8	$t=2.5, p=0.027$

**Таблица 5**  
Систолическая скорость кровотока по СМА и значение ИЛ на стороне разрыва АА и на контралатеральной стороне у пациентов основной группы, Ме (квартили)

Показатель	Здоровые лица, n=22	Основная группа, n=20	
		до лечения	на момент выписки из стационара
Vps по СМА на стороне разрыва АА, см/с	94 (82–112)	115 (100–168) $U=82, p=0,008$	130 (103–188) $U=82, p=0,007$
Vps по СМА на контралатеральной стороне, см/с		111 (84–146)	134 (106–176) $U=57, p=0,0006$
ИЛ на стороне разрыва АА	1,16 (1,1–1,3)	1,38 (1,09–1,88)	1,62 (1,16–2,19) $U=80, p=0,01$
ИЛ на контралатеральной стороне		1,19 (1,0–1,7)	1,57 (1,23–2,08) $U=57, p=0,001$

**Table 5**  
Systolic blood flow rate by MCA and IL value on the AA rupture side and on the contralateral side in patients of the main group, Me (quartiles)

Indicator	Healthy individuals, n=22	Main group, n=20	
		Before treatment	After treatment
MCA Vps on the break side AA, sm/s	94 (82–112)	115 (100–168) $U=82, p=0,008$	130 (103–188) $U=82, p=0,007$
MCA Vps on the contralateral side, sm/s		111 (84–146)	134 (106–176) $U=57, p=0,0006$
IL on the break side AA	1.16 (1.1–1.3)	1.38 (1.09–1.88)	1.62 (1.16–2.19) $U=80, p=0.01$
IL on the contralateral side		1.19 (1.0–1.7)	1.57 (1.23–2.08) $U=57, p=0,001$

На момент выписки из стационара у пациентов контрольной группы выявлена нормализация ИЛ на контралатеральной стороне при сохранении повышенных значений Vps по СМА на заинтересованной и контралатеральной сторонах и значения ИЛ на стороне разрыва АА относительно здоровых лиц.

В основной группе пациентов при поступлении в стационар в ясном сознании было 14 пациентов, в умеренном оглушении – 13 пациентов. Тяжесть состояния по шкале Ханта – Хесса у большинства (55%, n=15) пациентов была II степени, III степень была у 30% (n=8), IV – 0 пациентов. По данным СКТ-АГ вероятность развития вазоспазма по модифицированной шкале Фишера определена у 22 пациентов основной группы на момент разрыва АА (данные анамнеза) и была следующей: у 8 (36%) человек – 2-й степени, у 8 (36%) – 3-й степени, у 3 (14%) – 4-й степени. До операции вероятность развития СС установлена у 7 (44%) человек – 1-й степени, у 4 (25%) – 2-й степени, у 3 (19%) – 3-й степени, у 2 (12%) пациентов – 4-й степени.

Всем пациентам было выполнено выключение разорвавшейся аневризмы из кровотока путем клипирования и дополнительно к стандартной терапии проводили курс внутривенных инъекций сульфата магния, в среднем 8,3±3,0 инъекции.

Средние балльные оценки состояния пациентов основной группы до и после сочетанного лечения по различным шкалам представлены в табл. 4.



У пациентов основной группы, оперированных на 10-е (6–12) сутки после разрыва АА и развития ВЧК, установлено статистически значимое снижение баллов по шкалам оценки тяжести состояния Ханта – Хесса и WFNS, а также вероятности развития СС по модифицированной шкале Фишера после проведенного сочетанного лечения относительно данных до лечения. При этом достоверно увеличилось баллы по ШКГ после проведенного лечения.

При анализе линейных скоростей кровотока в СМА и значений ИЛ на стороне разрыва АА и на контралатеральной стороне у 20 пациентов основной группы на момент поступления в стационар установлено статистически значимое повышение Vps по СМА на стороне разрыва АА ( $U=82$ ,  $p=0,008$ ) относительно данных здоровых лиц (табл. 5). При выписке из стационара после проведенного комплексного лечения у пациентов основной группы сохраняются повышенными значения Vps по СМА и ИЛ на заинтересованной и контралатеральной сторонах относительно здоровых лиц.

### ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 1960 г. р., поступил в РНПЦ неврологии и нейрохирургии 01.03.2020 г. с диагнозом: субарахноидальное кровоизлияние от 22.02.2020 г. Острый период. Рвавшаяся мешотчатая аневризма супраклиноидного отдела правой ВСА. Вторичный инфаркт в теменной области справа, в лобной области слева. Легкий левосторонний прозопарез, легкий левосторонний гемипарез. При поступлении умеренное оглушение. 14 баллов по ШКГ. Когнитивно резко снижен. Ориентирован частично в пространстве и времени, в личности верно. Речь не нарушена. Зрение сохранено на оба глаза, зрачки  $D=S$ ; реакция зрачков на свет живая. Движение глазных яблок не ограничено. Чувствительность в области лица не нарушена. Лицо несколько асимметрично (легкий прозопарез слева). Нистагм не вызывается. Глотание и фонация не нарушены. Язык по средней линии, обложен белым налетом. Двигательная сфера: тонус мышц в руках удовлетворительный, в ногах оценить сложно из-за выраженных болей в коленных и тазобедренных суставах. Атрофии мышц конечностей нет. Легкий левосторонний гемипарез. Сила в руках и ногах справа достаточная, слева снижена на 1 балл. Сухожильно-надкостничные рефлексы с рук  $D \leq S$ , с ног оценить трудно из-за выраженных болей в коленных и тазобедренных суставах. Ахиллов рефлекс живой с обеих сторон. Подошвенный рефлекс справа удовлетворительный. Слева – симптом Бабинского положительный. Менингеальные симптомы: умеренно выраженная ригидность мышц затылка. Функция тазовых органов не нарушена.

СКТ-ангиография головного мозга – 01.03.2020 г. (11-й день после разрыва АА). По модифицированной шкале Фишера 1-я степень (риск развития вазоспазма 24%). Определяется мешотчатая аневризма правой ВСА в офтальмологическом сегменте (С6 по Bouthillier), размером 6,2×4,3×6,5 мм (средний размер мешка аневризм). В субарахноидальных пространствах больших полушарий головного мозга скопление крови ( $D>S$ ). Определяются участки пониженной плотности (ишемия) в теменной области справа, размером 47×22 мм и в левой лобной области ~ размером 38×49 мм.

В день госпитализации в РНПЦ неврологии и нейрохирургии пациенту выполнено ТКДС: Vps СМА М1 справа – 152 см/сек, Vps ВСА справа – 82 см/сек; Vps СМА М1 слева – 79 см/сек, Vps ВСА слева – 81 см/сек. ИЛ (соотношение скоростей СМА/ВСА на шее) на стороне АА – 1,85, ИЛ на противоположной стороне – 0,97, что соответствует нормальным показателям.

Пациенту на 2-й день после госпитализации и на 12-й день после разрыва АА выполнена операция: клипирование шейки аневризмы клипсом Язаргила. После операции выполнена контрольная СКТ-ангиография головного мозга 07.03.2020 г. По модифицированной шкале Фишера 1-я степень (риск развития вазоспазма 24%). Внутрисосудистые дефекты контрастирования обеих ВСА, мозговых артерий убедительно не определяются, мешок аневризмы не заполняется контрастом. Сохраняется сужение калибров обеих ПМА в А1-сегментах, сохраняются резидуальные участки ишемии в конвекситальных отделах обеих лобных долей.

На второй день после операции выполнено ТКДС: Vps СМА М1 справа – 102 см/сек, Vps ВСА справа – 78 см/сек; Vps СМА М1 слева – 67 см/сек, Vps ВСА слева – 61 см/сек. ИЛ на стороне АА – 1,3, ИЛ на противоположной стороне – 1,09, что соответствует нормальным показателям.

До и после микрохирургического клипирования аневризмы осуществлялось консервативное лечение пациента согласно клиническим протоколам «Диагностика и лечение пациентов с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 г. № 55. Совместно с нимодипином пациент получал по 10 мл 25%-ного раствора сульфата магния на 250 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия внутривенно капельно под контролем АД 1 раз в день в течение 9 дней.

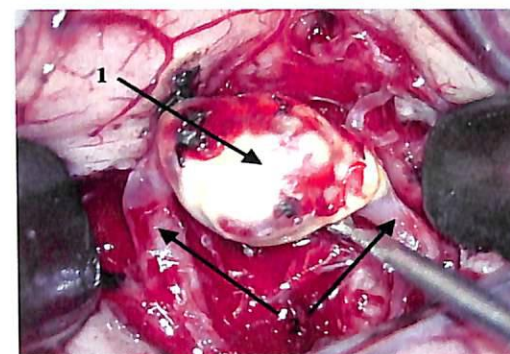


Рис. 1 – Мешок аневризмы развилки сегмента М1 СМА; 2 – сегменты М2 СМА

Fig. 1 – The sac of the aneurysm of the fork of the segment M1 CMA; 2 – M2 CMA segments

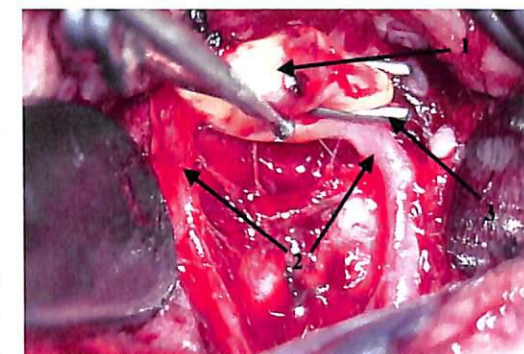
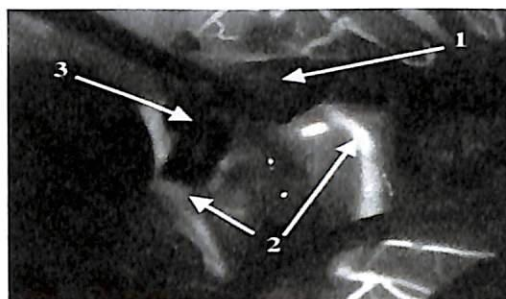


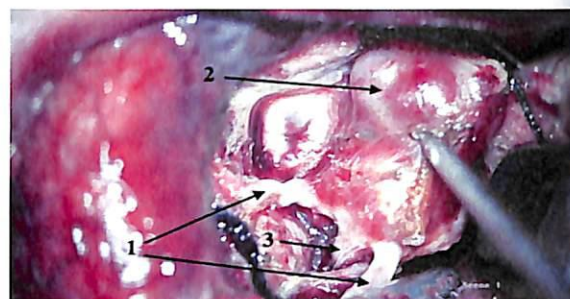
Рис. 2 – Мешок аневризмы развилки сегмента М1 СМА; 2 – сегменты М2 СМА; 3 – клипс Язаргила на шейке аневризмы развилки сегмента М1 СМА

Fig. 2 – The sac of the aneurysm of the fork of the segment M1 CMA; 2 – M2 CMA segments; 3 – Yasargil clip on the neck of the aneurysm of the fork of the segment M1 CMA



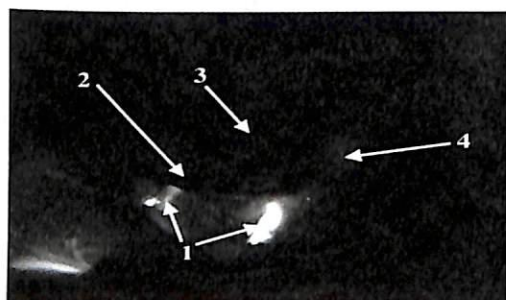
**Рис. 3.** Контроль после клипирования при помощи интраоперационной флуоресцентной видеоангиографии: 1 – мешок аневризмы развилки сегмента M1 СМА; 2 – сегменты M2 СМА; 3 – клипс Язаргила на шейке аневризмы развилки сегмента M1 СМА (радикальное клипирование)

Fig. 3. Control after clipping using intraoperative fluorescent video angiography: 1 – the sac of the aneurysm of the fork of the segment M1 MCA; 2 – segments M2 MCA; 3 – Yasargil clip on the neck of the aneurysm of the fork of the segment M1 MCA (radical clipping)



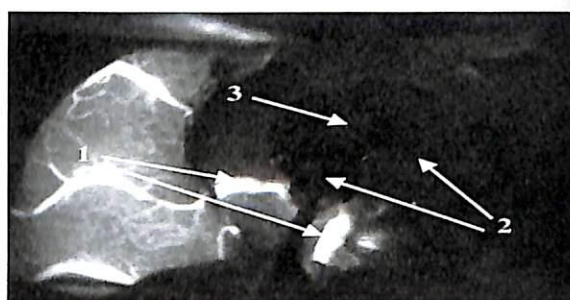
**Рис. 4.** 1 – сегменты M2 СМА; 2 – мешок аневризмы развилки сегмента M1 СМА; 3 – сегмент M1 СМА

Fig. 4. 1 – M2 MCA segments; 2 – the sac of the aneurysm of the fork of the segment M1 MCA; 3 – M1 MCA segment



**Рис. 5.** 1 – сегменты M2 СМА; 2 – клипс Язаргила на шейке аневризмы развилки сегмента M1 СМА; 3 – мешок аневризмы развилки сегмента M1 СМА; 4 – заполняемая часть мешка аневризмы

Fig. 5. 1 – M2 MCA segments; 2 – Yasargil clips on the neck of the aneurysm of the fork of the segment M1 MCA; 3 – the sac of the aneurysm of the fork of the segment M1 MCA; 4 – filled part of the aneurysm sac



**Рис. 6.** 1 – сегменты M2 СМА; 2 – клипсы Язаргила на шейке аневризмы развилки сегмента M1 СМА; 3 – мешок аневризмы развилки сегмента M1 СМА не заполняется индоцианином зеленым (радикальное клипирование)

Fig. 6. 1 – M2 MCA segments; 2 – Yasargil clips on the neck of the aneurysm of the fork of the segment M1 MCA; 3 – the sac of the aneurysm of the fork of the segment M1 MCA is not filled with green indocyanine (radical clipping)

На 15-е сутки после операции выполнено контрольное ТКДС: Vps СМА M1 справа – 72 см/сек, Vps ВСА справа – 80 см/сек; Vps СМА M1 слева – 58 см/сек, Vps ВСА слева – 76 см/сек. ИЛ на стороне АА – 0,9, ИЛ на противоположной стороне – 0,76, что соответствует нормальным показателям.

На 16-е сутки пациент в удовлетворительном состоянии: 15 баллов по ШКГ; с легким левосторонним гемипарезом переведен для дальнейшего лечения в стационар по месту жительства.

У сорока пяти (90%) пациентов проводили оценку качества клипирования АА с использованием интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (ИФАИЗ) с помощью микроскопа Leica M720 OH5 с модулем Leica FL800 компании Leica Microsystems (Schweiz) AG. Продолжительность ИФАИЗ составляла менее 2 минут, при этом побочные явления от введения контраста не были выявлены.

Одному (1,96%) пациенту потребовалось повторное проведение ИФАИЗ после устранения осложнений при клипировании аневризмы, а именно: выявлено неполное клипирование шейки аневризмы, что потребовало наложить дополнительный клипс.

Для оценки результатов операции 35 (68,6%) пациентам выполнена контрольная СКТ-ангиография.

При проведении контрольной СКТ-ангиографии после операции нарушение проходимости афферентных, эфферентных сосудов не выявлено, у 5 (14,2%) пациентов наблюдалась остаточная часть мешка аневризмы. Учитывая милиарные размеры остаточной части мешка АА, было рекомендовано динамическое наблюдение.

Причинами нераспознавания остаточной части мешка АА являются атеросклеротические бляшки, утолщенные или кальцинированные стенки аневризмы, рубцово-спаечный процесс после ее разрыва, большие размеры аневризмы и сложная анатомия АА, где некоторые их участки остаются скрытыми.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов основной группы после применения комплексного лечения с дополнительным применением к стандартной терапии сульфата магния наблюдалось снижение баллов по шкалам оценки тяжести состояния Ханта – Хесса ( $p=0,0001$ ) и WFNS ( $p=0,02$ ); увеличились баллы по ШКГ ( $p=0,001$ ) относительно данных до лечения. В контрольной группе после лечения не установлено достоверной разницы баллов по указанным шкалам.
2. По данным транскраниальной доплерографии у пациентов основной и контрольной групп на момент поступления в стационар выявлен СС легкой степени с повышением систолических скоростей кровотока по СМА и значений ИЛ на стороне разрыва АА и на контралатеральной стороне. У пациентов обеих групп на момент выписки из стационара скоростные характеристики мозгового кровотока оставались повышенными как на заинтересованной, так и на контралатеральной сторонах.
3. Интраоперационное использование флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым способствует повышению качества клипирования АА.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**



## ЛИТЕРАТУРА

1. Gaberel T, Magheru C, Parienti J. (2011) Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage. *A Meta-Analysis. Stroke*, vol. 42, pp. 2776–2781.
2. Uchino K, Pary J.K., Grotta J.C. (2011) *Acute stroke care: A manual from the University of Texas-Houston Stroke Team*. New York, NY: Cambridge University Press, 512 p.
3. Steiner T, Petersson J, Al-Shahi Salman R. (2011) European research priorities for intracerebral haemorrhage. *Cerebrovascular Disease*, vol. 32, pp. 409–419.
4. Tanin A.L., Shanko Yu.G., Ilyukevich G.V. (2012) Osnovnye principy vedeniya ostrogo perioda vnutrimozgovykh netravmaticheskikh krovoizliyanij [Basic principles of management of acute period of intracerebral nontraumatic hemorrhages]. *Ekspierimtal'naya medicina: mezhdunar. nauchn.-praktich. Zhurnal*, no 4, pp. 67–80.
5. B ejot Y., Cordonnier C., Durier J. (2013) Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain*, vol. 136, pp. 658–664.
6. Alexander T.D., Macdonald R.L., Weir B., Kowalczyk A. (1996) Intraoperative angiography in cerebral aneurysm surgery: a prospective study of 100 craniotomies. *Neurosurgery*, vol. 39, no 1, pp. 10–17.
7. Schwyzer L., Soleman E., Ensner R. (2015) Quality of life and outcome after treatment of ruptured cerebral aneurysms: results of a single center in Switzerland. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, vol. 120, pp. 197–201.
8. Zefirov A.L., Sitdikova G.F. (2010) Ionnye kanaly nervnogo okonchaniya [Ion channels of the nerve endings]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 33b, no 4, pp. 3–33.
9. Petrikov S.S., Krylov V.V. (2010) Nejromonitoring u bol'nykh s vnutricherepnymi krovoizliyaniyami. Chast' 2. Ocenka mozgovogo krovotoka i nejrofiziologicheskij monitoring [Neuromonitoring in patients with intracranial hemorrhages. Part 2. Assessment of cerebral blood flow and neurophysiological monitoring]. *Nejrohirurgiya*, no 1, pp. 5–9.
10. Dreier J.P. (2011) The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nature Medicine*, vol. 17, no 4, pp. 439–447.
11. Krylov V.V. (2011) Hirurgiya anevrizm golovnogo mozga [Brain aneurysm surgery]. red. Krylov V.V. M.: Medicina, vol. 1, pp. 156–210.
12. Kalinkin A.A. (2016) Nimodipin i sul'fat magniya v profilaktike i lechenii sosudistogo spazma u bol'nykh s subarahnoidal'nym krovoizliyaniem vsledstvie razryva cerebral'nykh anevrizm [Nimodipine and magnesium sulfate in prevention and treatment of vascular spasm in patients with subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 34 p. (in Russian)
13. Van Den Berg W.M., Zuur J.K., Kamerling N.A. (2002) Role of magnesium in the reduction of ischemic depolarization and lesion volume after experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, vol. 97, pp. 416–422.
14. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. (2007) Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the AHA/ASA Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists*, vol. 22, no 115(20), pp. 478–534.

Поступила/Received: 08.07.2020  
Контакты/Contacts: irenapass@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.031>  
УДК 616.831-005.4

Сенько К.В.<sup>1</sup>, Федулов А.С.<sup>2</sup>, Курочкин А.В.<sup>3</sup>, Головатая Е.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Senko K.<sup>1</sup>, Fedulov A.<sup>2</sup>, Kurochkin A.<sup>3</sup>, Golovataya E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> Belarusian State University, Minsk, Belarus

## Прогнозирование исхода тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом на основе применения нейросетевого анализа

Predicting the Outcome of Thrombolytic Therapy in Patients with Ischemic Stroke Based on the Use of Neural Network Analysis

### Резюме

**Введение.** Системная тромболитическая терапия (сТЛТ) является «золотым стандартом» реперфузионной терапии и получила самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) в европейских и североамериканских руководствах по ведению пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Залогом успеха и безопасности реперфузионной терапии является тщательное соблюдение протокола ее проведения. Вместе с тем, как и в отношении любого метода лечения, возможно выделение прогностически благоприятных факторов и, наоборот, предикторов неэффективности и повышенного риска осложнений.

**Цель.** Повысить чувствительность и специфичность персонифицированной модели прогнозирования у пациентов с инфарктом мозга с помощью нейросетевого анализа.

**Материалы и методы.** За период с 2008 по 2018 г. в исследование были включены 213 пациентов с ишемическим инсультом, которым проводилась сТЛТ стандартной дозой алтеплазы на базе УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии». Функциональный исход проводимой терапии оценивался по критериям модифицированной шкалы Рэнкина (mRS). Благоприятным исходом считали достижение функциональной независимости (mRS 0–2), а неблагоприятным – наступление инвалидности либо летального исхода (mRS 3–6). Для выявления предикторов функционального исхода сТЛТ у пациентов с ИИ ретроспективно были проанализированы 42 клинико-инструментальных параметра.

**Результаты.** С помощью корреляционного анализа Спирмена было выявлено 19 статистически значимых предикторов функционального исхода системной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом, которые включали 4 клинико-anamnestических параметра, 1 лабораторный показатель и 14 нейровизуализационных критериев. Последующий нейросетевой анализ полученных данных позволил создать прогностическую модель,



основанную на 24 клинико-инструментальных признаках. Точность данной модели составила 94%, чувствительность 88,5%, специфичность 98,2%, AUC 0,93.

**Заключение.** Применение в повседневной практике результатов нейросетевой прогностической модели функционального исхода сТЛТ, основанной на клинико-патогенетических особенностях заболевания, локализации очага поражения и степени выраженности ранних нейровизуализационных признаков будет способствовать более безопасному и эффективному применению данного метода лечения у пациентов с ИИ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, тромболитизис, исход, прогноз, нейросетевая модель.

#### Abstract

**Introduction.** Systemic thrombolytic therapy (sTLT) is the "gold standard" of reperfusion therapy; it received the highest level of evidence (class I, level A) in European and North American guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke (IS).

The key to success and safety of reperfusion therapy is careful adherence to the protocol of its implementation. At the same time, as with any treatment method, it is possible to identify prognostically favorable factors and, conversely, the predictors of ineffectiveness and increased risk of complications.

**Purpose.** To increase the sensitivity and specificity of the personalized predictive model in patients with cerebral infarction using neural network analysis.

**Materials and methods.** During the period from 2008 to 2018, the study included 213 patients with ischemic stroke, who underwent sTLT with the standard dose of alteplase at the City Clinical Emergency Hospital and Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology. The functional outcome of the therapy was assessed, according to the criteria of the modified Rankin scale (mRS). The achievement of functional independence (mRS 0–2) was considered a favorable outcome, and the onset of disability or death (mRS 3–6) was considered unfavorable. To identify the predictors of the functional outcome of sTLT in patients with IS, 42 clinical and instrumental parameters were retrospectively analyzed.

**Results.** Using Spearman's correlation analysis, 19 statistically significant predictors of the functional outcome of systemic thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke were identified, which included 4 clinical and anamnestic parameters, 1 laboratory parameter, and 14 neuroimaging criteria. Subsequent neural network analysis of the obtained data led to create the predictive model based on 24 clinical and instrumental predictors. The accuracy of this model was 94%, sensitivity – 88.5%, specificity – 98.2%, AUC 0.93.

**Conclusion.** The use in everyday practice of the results of the neural network prognostic model of the functional outcome of sTLT, based on the clinical and pathogenetic features of the disease, the localization of the lesion, and the severity of early neuroimaging signs, will contribute to safer and more effective use of this treatment method in patients with IS.

**Keywords:** ischemic stroke, thrombolysis, outcome, prognosis, neural network model.

#### ■ ВВЕДЕНИЕ

Эффективность системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте неоднократно доказана в многоцентровых клинических исследованиях, но низкая частота ее проведения до настоящего времени остается актуальной проблемой. Наряду с объективными причинами (такими как поздняя доставка в стационар, наличие противопоказаний), низкая частота проведения тромболитизиса связана с субъективными и психологическими факторами (неопределенность

врача при принятии решения) [1]. Маркером значимости субъективных причин является несоответствие между долей пациентов, доставленных в период терапевтического окна, и частотой проведения сТЛТ [2]. Такое несоответствие выявляется при анализе данных регистра инсульта во многих странах. Также эта проблема актуальна и для многих лечебных учреждений Республики Беларусь. По мнению ряда авторов, причинами неопределенности врача при проведении сТЛТ являются переоценка рисков развития осложнений и затруднения при оценке возможного исхода инсульта [3, 4]. Использование прогностических шкал, компьютеризированных систем поддержки принятия решения позволяет уменьшить значение субъективных влияний при принятии решения о проведении тромболитизиса [5, 6]. Идеальная система прогностической оценки инсульта должна включать ограниченное количество легкодоступных и релевантных параметров, быть легко и быстро применимой в экстренных клинических условиях (без необходимости использования сложных математических формул или нетрадиционных дополнительных исследований, требующих много времени), быть точной с низким разногласием между оценивающими экспертами [7].

Чрезвычайно важным является поиск факторов, обуславливающих благоприятный функциональный исход тромболитической терапии как с точки зрения безопасности применения данного метода лечения, а следовательно, и более широкого его применения, так и с позиций маршрутизации пациентов в первые часы ИИ с целью определения оптимального метода реперфузии (сТЛТ, эндоваскулярное лечение или их комбинация) [8].

Помимо классических, традиционных статистических методов обработки данных в последние годы в медицине осуществляются попытки использования искусственных нейронных сетей (ИНС), которые представляют собой параметрическую нелинейную функцию. Ее параметры регулируют влияние входных признаков и их совокупностей на выходной результат [9]. В качестве элементарного блока нейронной сети выступает так называемый нейрон – узел, представляющий собой некоторую элементарную функцию, называемую функцией активации. Выходное значение нейрона – результат применения функции активации к полученному входному значению – может передаваться на вход другому нейрону. В отличие от пороговой классификации по одному параметру, нейросетевая классификация позволяет для принятия решения использовать некоторые совокупности исходных признаков, в том числе нелинейные [9]. Для такой модели увеличение количества элементов обучающей выборки позволяет более точно подстроить веса и обеспечить более корректный результат.

Мы попытались выяснить, насколько применение нейросетевого анализа в прогнозировании исхода системной тромболитической терапии у пациентов с инфарктом головного мозга повышает его эффективность. Важным было определить, какие предикторы наиболее информативны как по результатам классических методов статистической обработки полученных данных, так и по итогам применения искусственных нейронных сетей.





## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить чувствительность и специфичность персонифицированной модели прогнозирования у пациентов с инфарктом мозга с помощью ИНС.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: ретроспективное, когортное, лонгитюдное, многоцентровое, сравнительное.

За период с 2008 по 2018 г. на базе УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» в исследование было включено 213 пациентов, которым проводилась системная тромболитическая терапия: 132 мужчины (62%) и 81 женщина (38%) в возрасте от 28 до 88 лет (медиана 66 лет [56; 73]). Обследование пациентов при поступлении в стационар проводилось в соответствии с действующим протоколом диагностики и лечения пациентов с заболеваниями нервной системы. Степень неврологического дефицита оценивали с использованием шкалы инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS). Нейровизуализация головного мозга выполнялась на мультиспиральных компьютерных томографах GE Medical Systems Light Speed Pro 16, Canon (Toshiba) Aquillon PRIME, Canon (Toshiba) Aquillon Lightning в БСМП и Siemens Somatom Emotion в МНПЦ ХТиГ. Количественно-топографическая оценка ранних ишемических изменений ткани ГМ проводилась по шкале ASPECT. Результаты проведенного лечения оценивались по степени инвалидизации согласно критериям модифицированной шкалы Рэнкина через 90 дней. Степень инвалидизации оценивалась посредством телефонного интервьюирования самих пациентов или их родных. Благоприятным исходом считали достижение функциональной независимости (mRS 0–2) через 3 месяца, а неблагоприятным (mRS 3–6) – наступление умеренных и выраженных признаков инвалидности либо летального исхода.

Пациентам, поступившим в течение 4,5 часа с момента возникновения неврологической симптоматики, проводилась системная тромболитическая терапия рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rt-PA) алтеплаза (актилизе, Германия, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL) в дозе 0,9 мг/кг до максимальной дозы 90 мг внутривенно (10% вводилось болюсно, 90% в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа).

Критерии исключения из исследования были следующими:

- 1) пациенты, которые не получали рассчитанную дозу rt-PA полностью из-за неконтролируемого артериального давления после начала тромболизиса или по любым другим причинам;
- 2) пациенты, которые получили rt-PA после 4,5 часа после начала возникновения симптомов инсульта;
- 3) пациенты, которым после проведения сТЛТ выполнялась эндоваскулярная реперфузия;
- 4) пациенты, у которых окончательный клинический диагноз «инфаркт головного мозга», несмотря на проведение сТЛТ, не подтвердился (имитаторы инсульта).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft), IBM SPSS Statistics версии 23 (IBM Corp., Armonk, Нью-Йорк) и Microsoft Excel общепринятыми методами вариационной статистики. Построение нейросетевой модели прогнозирования осуществлялось с помощью пакета программ Python 3.8.3 и TensorFlow 2.3.0. Для количественной оценки данных вычисляли медиану, 25% и 75% квартили (Me [25%, 75%]). Для анализа количественных признаков применяли непараметрические методы: сопоставление двух независимых групп по количественному признаку (с использованием U-критерия Манна – Уитни), описательную статистику. Сравнение групп по качественным признакам проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Для исследования связи между значениями изучаемых признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми результатами считали данные при  $p < 0,05$ .

Для определения возможности использования нейросетевой классификации в прогнозировании исходов системной тромболитической терапии у пациентов с инфарктом мозга разработана нейронная сеть прямого распространения с 2 скрытыми слоями размерности 30 и 5 нейронов соответственно. В качестве функции активации для скрытых слоев использовался полулинейный элемент (ReLU), на выходе модели использовалась сигмоидальная функция, чтобы ограничить результирующее значение диапазоном (0; 1). В качестве метода обучения использовался градиентный спуск с адаптивной оценкой момента (adam), при этом исходный набор данных (98 положительных экземпляров и 115 отрицательных экземпляров) разбивался на обучающую и кросс-валидационную выборку случайным образом с соотношением 7:3 соответственно; обучение проводилось отдельно для 15 различных случайных разбиений. Для предотвращения переобучения сам процесс обучения продолжался до тех пор, пока доля ошибочных предсказаний для кросс-валидационной выборки не начинала последовательно увеличиваться, а на обучающей – уменьшаться, более 10 итераций подряд. Для анализа корректности работы каждого из классификаторов использовались показатели чувствительности и специфичности, а также F1-мера – гармоническое среднее чувствительности R и точности P [10, 11]:

$$F_1 = \frac{2PR}{P+R}$$

Из полученных 15 классификаторов выбирался тот, для которого значение F1-меры было наибольшим.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были проанализированы 42 клинико-инструментальных параметра, которые включали 13 клинико-anamnestических признаков, результаты 8 лабораторных исследований и 21 критерий нейровизуализации (табл. 1). Пациенты, имеющие благоприятный и неблагоприятные исходы после проведения сТЛТ, в целом были сопоставимы по клинико-демографическим показателям.

**Таблица 1**  
Клинико-лабораторная и нейровизуализационная характеристика пациентов, получавших тромболитическую терапию

Показатель	Благоприятный исход (mRS 0–2)	Неблагоприятный исход (mRS 3–6)	p-value
<b>Клинико-anamnestические параметры</b>			
Возраст, годы	63 [56; 69]	69 [60; 75]	<0,001
Доля мужчин	68 (59,1%)	64 (65,3%)	0,355
Подтип инсульта:			
– атеротромботический	60 (52,2%)	47 (48%)	0,061
– кардиоэмболический	48 (41,7%)	51 (52%)	
– лакунарный	4 (3,5%)	0	
– криптогенный	3 (2,6%)	0	
Время до начала лечения, мин.	155 [130; 185]	150 [125; 180]	0,234
САД, мм рт. ст.	160 [140; 165]	150 [140; 170]	0,938
ДАД, мм рт. ст.	90 [90; 100]	90 [85; 100]	0,649
ШКГ	15 [14; 15]	13 [12; 15]	<0,001
NIHSS	10 [8; 14]	16 [13; 20]	<0,001
<b>Сопутствующая патология</b>			
Артериальная гипертензия	112 (97,4%)	96 (98%)	0,785
Застойная сердечная недостаточность	50 (43,5%)	62 (63,3%)	0,004
Фибрилляция предсердий	41 (35,7%)	45 (45,9%)	0,128
Инфаркт миокарда	10 (8,7%)	16 (16,3%)	0,09
Сахарный диабет 2-го типа	14 (12,2%)	15 (15,3%)	0,506
<b>Лабораторные показатели</b>			
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,85 [6,5; 9,56]	8,36 [7,0; 10,36]	0,097
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,74 [4,37; 5,0]	4,79 [4,45; 5,1]	0,124
Гематокрит, г/л	42,4 [39,0; 46,0]	43,0 [40,4; 46,0]	0,287
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	203 [167; 240]	194 [164; 217]	0,151
Глюкоза, ммоль/л	5,51 [4,9; 6,62]	6,3 [5,5; 7,6]	<0,001
АЧТВ, сек.	26,4 [22,0; 29,4]	25,7 [21,0; 29,0]	0,473
МНО	1,01 [0,92; 1,1]	1,02 [0,92; 1,11]	0,692
Фибриноген, г/л	3,54 [3,0; 4,22]	3,76 [3,12; 4,26]	0,697
<b>Данные нейровизуализации</b>			
Лейкоареоз по шкале Fazekas:			
– нет	79 (68,7%)	46 (46,9%)	0,001
– незначительный	24 (20,8%)	21 (21,5%)	
– умеренный	1 (0,9%)	9 (9,2%)	
– тяжелый	11 (9,6%)	22 (22,4%)	
Атрофические изменения ГМ:			
– нет	39 (33,9%)	22 (22,4%)	0,127
– легкие	42 (36,5%)	33 (33,7%)	
– умеренные	29 (25,2%)	38 (38,8%)	
– выраженные	5 (4,4%)	5 (5,1%)	
Кистозно-глиозные изменения ГМ	31 (27%)	33 (34,7%)	0,298
Инфаркт в каротидном бассейне	99 (86,1%)	84 (85,7%)	0,938
Наличие ранних признаков инфаркта	22 (19,1%)	38 (38,8%)	0,001
Масс-эффект	0	7 (7,1%)	0,004
Сглаженность кортикальных борозд	5 (4,3%)	21 (21,4%)	<0,001
Потеря дифференцировки серого/белого вещества ГМ	19 (16,5%)	34 (34,7%)	0,002
Изоденсивность базальных ганглиев	7 (6,1%)	16 (16,3%)	0,016
Симптом «гиперденсивной мозговой артерии»	15 (13,0%)	33 (33,7%)	<0,001
ASPECTS	10 [10; 10]	10 [8; 10]	0,003

**Table 1**  
Clinical, laboratory, and neuroimaging characteristics of patients, who received thrombolytic therapy

Criterion	Favorable outcome (mRS 0–2)	Unfavorable outcome (mRS 3–6)	p-value
<b>Clinical and anamnesic parameters</b>			
Age, years	63 [56; 69]	69 [60; 75]	<0.001
Proportion of men	68 (59.1%)	64 (65.3%)	0.355
Stroke subtype:			
– atherothrombotic	60 (52.2%)	47 (48%)	0.061
– cardioembolic	48 (41.7%)	51 (52%)	
– lacunar	4 (3.5%)	0	
– cryptogenic	3 (2.6%)	0	
Time to treatment, min	155 [130; 185]	150 [125; 180]	0.234
SBP, mm Hg	160 [140; 165]	150 [140; 170]	0.938
DBP, mm Hg	90 [90; 100]	90 [85; 100]	0.649
GCS	15 [14; 15]	13 [12; 15]	<0.001
NIHSS	10 [8; 14]	16 [13; 20]	<0.001
<b>Concomitant pathology</b>			
Arterial hypertension	112 (97.4%)	96 (98%)	0.785
Congestive heart failure	50 (43.5%)	62 (63.3%)	0.004
Atrial fibrillation	41 (35.7%)	45 (45.9%)	0.128
Myocardial infarction	10 (8.7%)	16 (16.3%)	0.09
Type 2 diabetes	14 (12.2%)	15 (15.3%)	0.506
<b>Laboratory findings</b>			
Leukocytes, 10 <sup>9</sup> /l	7.85 [6.5; 9.56]	8.36 [7.0; 10.36]	0.097
Erythrocytes, 10 <sup>12</sup> /l	4.74 [4.37; 5.0]	4.79 [4.45; 5.1]	0.124
Hematocrit, g/l	42.4 [39.0; 46.0]	43.0 [40.4; 46.0]	0.287
Platelets, 10 <sup>9</sup> /l	203 [167; 240]	194 [164; 217]	0.151
Glucose, mmol/l	5.51 [4.9; 6.62]	6.3 [5.5; 7.6]	<0.001
APTT, sec	26.4 [22.0; 29.4]	25.7 [21.0; 29.0]	0.473
INR	1.01 [0.92; 1.1]	1.02 [0.92; 1.11]	0.692
Fibrinogen, g/l	3.54 [3.0; 4.22]	3.76 [3.12; 4.26]	0.697
<b>Neuroimaging data</b>			
Leukoaraiosis according to the Fazekas scale:			
– abs	79 (68.7%)	46 (46.9%)	0.001
– minor	24 (20.8%)	21 (21.5%)	
– moderate	1 (0.9%)	9 (9.2%)	
– heavy	11 (9.6%)	22 (22.4%)	
Atrophic changes in the brain:			
– abs	39 (33.9%)	22 (22.4%)	0.127
– minor	42 (36.5%)	33 (33.7%)	
– moderate	29 (25.2%)	38 (38.8%)	
– heavy	5 (4.4%)	5 (5.1%)	
Cystic-gliosis changes in the brain:	31 (27%)	33 (34.7%)	0.298
Carotid stroke	99 (86.1%)	84 (85.7%)	0.938
Presence of early signs of stroke	22 (19.1%)	38 (38.8%)	0.001
Mass effect	0	7 (7.1%)	0.004
Smoothness of cortical sulci	5 (4.3%)	21 (21.4%)	<0.001
Loss of differentiation of gray/white matter of the brain	19 (16.5%)	34 (34.7%)	0.002
Basal ganglia isodensity	7 (6.1%)	16 (16.3%)	0.016
Signs of «hyperdense cerebral artery»	15 (13.0%)	33 (33.7%)	<0.001
ASPECTS	10 [10; 10]	10 [8; 10]	0.003

В исследуемой группе пациентов в 107 случаях (50,2%) был диагностирован атеротромботический инсульт, в 99 (46,5%) – кардиогенный эмболический инсульт, лакунарный инсульт – у 4 (1,9%) пациентов и у 3 (1,4%) – гемодинамический инсульт.

Основополагающим фактором, определяющим эффективность системного тромболизиса (помимо проведения его в рамках существующих



протоколов), является временной фактор [12, 13]. Более раннее начало тромболитической терапии обуславливает большую ее эффективность и безопасность. Время с момента развития неврологической симптоматики до поступления пациентов в стационар («time to door») колебалось от 1 до 247 мин. (80 [62; 104] мин.), а с момента поступления пациентов до начала системного тромболитического лечения («door to needle time») составило от 12 до 208 мин. (69 [51; 90] мин.). Временной интервал между началом инсульта и началом тромболитического лечения («onset to needle time») составил 75–270 мин. (150 [130; 180] мин.).

Наши данные согласуются с результатами других исследований, в которых больший неврологический дефицит по шкале NIHSS связан с худшим результатом реперфузионной терапии [14]. Выраженность неврологической симптоматики по шкале NIHSS при поступлении у пациентов составила от 4 до 24 баллов (13 [9; 17]). Инсульт легкой степени (при оценке по NIHSS – менее 7 баллов) наблюдался у 21 пациента (9,9%); средней степени (NIHSS – 7–13 баллов) – у 95 (44,6%) пациентов; тяжелый инсульт (NIHSS 14 и более баллов) – у 97 (45,5%) пациентов.

Оценка по шкале инсульта NIHSS более 6 баллов является одним из ключевых критериев для определения показаний к эндоваскулярным методам реперфузии. Вместе с тем, учитывая полученные нами данные, можно расценивать оценку по шкале NIHSS в 11 баллов как ключевую в отборе пациентов для эндоваскулярной терапии, поскольку выраженность неврологической симптоматики в 10 баллов и менее по шкале инсульта NIHSS ассоциируется с благоприятным функциональным прогнозом при проведении системного тромболитического лечения. Тем не менее, более выраженный неврологический дефицит не исключает проведения тромболитического лечения, хотя и сопряжен с риском неблагоприятного прогноза.

Также должен учитываться тот факт, что шкала NIHSS не может достоверно оценивать степень тяжести инсульта при поражении в вертебробазилярном бассейне [15]. Это означает, что, если была определена точная топографическая локализация инфаркта, вероятно, оценка по NIHSS имеет меньшую прогностическую значимость для определения функционального результата.

Немаловажным фактором, влияющим на эффективность и безопасность сТЛТ при инсульте, является пол пациента [16]. В когортных исследованиях высокой степени статистической значимости были получены различные данные о влиянии на исход заболевания гендерных различий в целом: в некоторых исследованиях лучшее функциональное восстановление и более низкая летальность отмечались у женщин [17], в других – у мужчин [18]. Во многих исследованиях эффективности сТЛТ в зависимости от пола пациента были выявлены лучшие исходы заболевания у женщин, это касалось меньшей частоты развития у них симптомной геморрагической трансформации [19], более частой реканализации пораженного сосуда [20]. Подобная закономерность была также подтверждена в систематическом обзоре рандомизированных исследований [21], в котором были представлены данные о большей эффективности алтеплазы у женщин. В нашем исследовании благоприятный функциональный исход наблюдался у 115 пациентов (54%), причем доля женщин была большей, но статистически незначимой ( $p=0,355$ ), по сравнению с мужчинами: 47 (58%) и 68 (51,5%) соответственно.

В то же время неблагоприятный исход наблюдался у 64 (48,5%) мужчин и 34 (42%) женщин, среди них 33 пациента (15,5%) имели летальный исход. Стоит подчеркнуть, что мужчины, имеющие неблагоприятный исход, были моложе женщин: 66 [58; 72] и 73 [68; 78] соответственно (рис. 1).

Среди обследованных пациентов отмечено существенное различие уровня глюкозы плазмы перед проведением системного тромболитического лечения. Так, гликемия при поступлении в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа составила 8,5 [6,8; 10,9] ммоль/л, в группе без СД – 5,7 [5,1; 6,8] ммоль/л. Введение rt-PA пациентам с сахарным диабетом не привело к клиническому улучшению в 51,7% случаев, тогда как у пациентов без СД – в 45,1% случаев.

Нарушения углеводного обмена имеют принципиальное значение для применения тромболитического лечения. Гипогликемия менее 2,7 ммоль/л и гипергликемия более 22,0 ммоль/л являются противопоказанием для системного тромболитического лечения. Гипергликемия ассоциируется с высокой частотой развития геморрагической трансформации, недостаточной реканализацией, а также тяжелым клиническим исходом [22]. Гипергликемия более 7 ммоль/л является предиктором неэффективности системного тромболитического лечения [23], а по данным нашего исследования более 5,5 ммоль/л. Нейровизуализация играет ведущую роль в диагностике ИИ, т. к. на основании только клинических данных сложно установить характер нарушения мозгового кровообращения и его последующую динамику. Гиподенсивный очаг более 1/3 бассейна средней мозговой артерии и другие ранние признаки ишемии (снижение дифференцировки серого/белого вещества головного мозга, изоденсивность базальных ганглиев, утрата ребристости островка, сглаженность борозд полушария

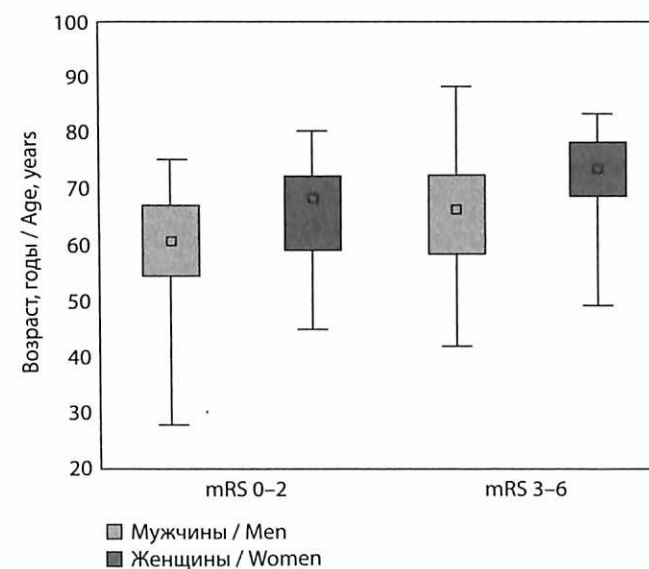


Рис. 1. Функциональный исход сТЛТ в зависимости от возраста и пола пациентов

Fig. 1. Functional outcome of sTMT depending on the age and gender of patients

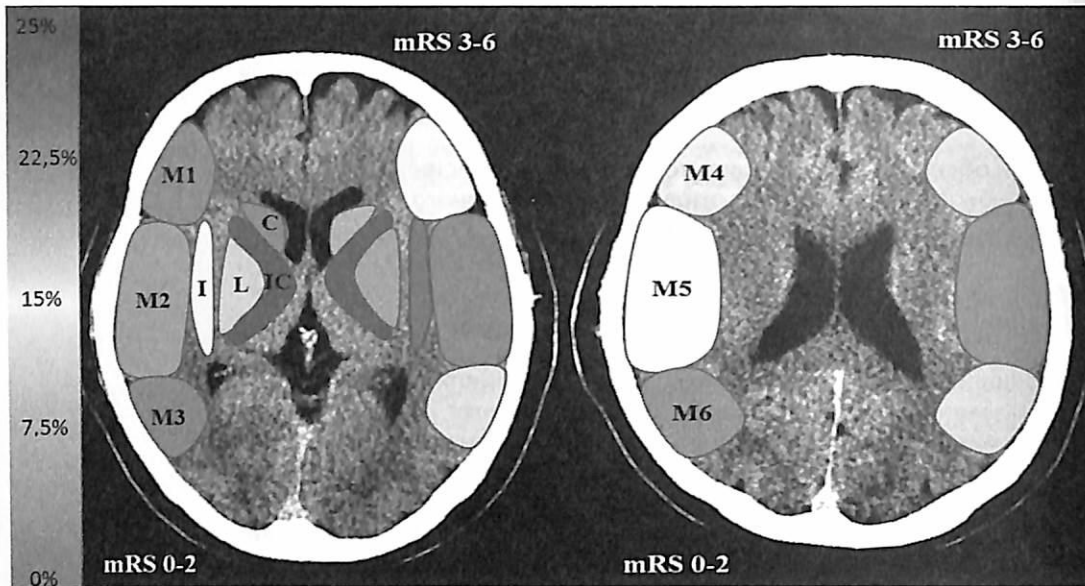


Рис. 2. Частота и локализация ранних признаков ишемии, выявляемых при первичном КТ-исследовании, в соответствии с исходом сТЛТ

Fig. 2. Frequency and localization of early signs of ischemia detected by primary CT examination, in accordance with the outcome of sTLT

большого мозга) на бесконтрастной КТ хорошо изучены как предикторы симптомной геморрагической трансформации и плохого функционального исхода. Объем и локализация инфаркта являются наиболее важными предикторами функционального исхода ИИ, в чем неотъемлемую роль играет количественная оценка ранних признаков ишемии по шкале ASPECT [24]. Более того, обширный инфаркт часто сопровождается значительным отеком мозга, который оказывает дополнительное воздействие на церебральную перфузию. Повышенная проницаемость капилляров вследствие длительной ишемии и гипоксии значительно увеличивает риск развития ГТ после регресса отека мозга [25]. На рис. 2 представлена зависимость исхода проведения системного тромболитика в соответствии с топографическим распределением ранних признаков ишемии по ASPECTS, выявленных при первичном КТ-исследовании.

ГТ чаще возникает в сером веществе, особенно в коре головного мозга, из-за хорошо развитого коллатерального кровообращения, с которым связано увеличение реперфузионного повреждения. Инфаркты в сером веществе, как правило, возникают вследствие окклюзии крупной мозговой артерии и приводят к массивному отеку.

Немаловажным фактором, определяющим течение заболевания и последующий 3-месячный функциональный исход, является бассейн пораженной артерии (рис. 3). Так, при инфаркте в каротидном бассейне отмечалась большая летальность, чем в вертебробазилярном (15,8% и 13,3% соответственно) при схожем количестве благоприятных функциональных исходов (54,1% и 53,3% соответственно).

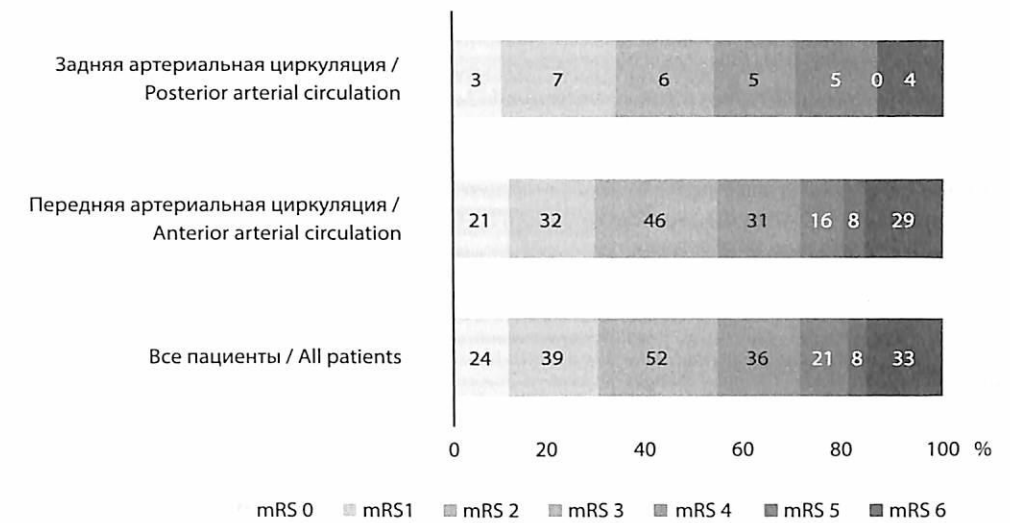


Рис. 3. Функциональные исходы сТЛТ в зависимости от локализации пораженной артерии

Fig. 3. Functional outcomes of sTLT depending on the location of the affected artery

Симптом гиперденсивной мозговой артерии (СГМА), выявленный на бесконтрастной КТ, свидетельствует об острой окклюзии крупного сегмента церебральной артерии. Установлено, что пациенты с гиперденсивной средней мозговой артерией имеют более высокий балл по NIHSS, а также у них чаще наблюдаются и более выражены КТ-признаки ранней ишемии [26] (табл. 2).

Таблица 2  
Отличительные особенности течения ИИ у пациентов в зависимости от наличия симптома «гиперденсивной мозговой артерии» при первичном КТ-исследовании

Признак	Наличие СГМА	Отсутствие СГМА	p-value
NIHSS	16 [13; 19]	12 [8; 16]	<0,001
Наличие ранних КТ-признаков инфаркта	30 (46,87%)	34 (53,13%)	<0,001
Количество ранних КТ-признаков инфаркта	3 [2; 4]	1 [1; 1]	<0,001
ASPECTS	9 [6,5; 10]	10 [10; 10]	<0,001
ГТ	25 (52,1%)	33 (20%)	<0,001
сГТ	9 (18,8%)	4 (2,4%)	<0,001

Table 2  
Distinctive features of the course of IS in patients, depending on the presence of the sign of "hyperdense cerebral artery" in the primary CT scan

Criterion	Presence of HCAS	Absence of HCAS	p-value
NIHSS	16 [13; 19]	12 [8; 16]	<0.001
Presence of early CT signs of stroke	30 (46.87%)	34 (53.13%)	<0.001
Number of early CT signs of stroke	3 [2; 4]	1 [1; 1]	<0.001
ASPECTS	9 [6.5; 10]	10 [10; 10]	<0.001
Hemorrhagic transformation	25 (52.1%)	33 (20%)	<0.001
Symptomatic hemorrhagic transformation	9 (18.8%)	4 (2.4%)	<0.001

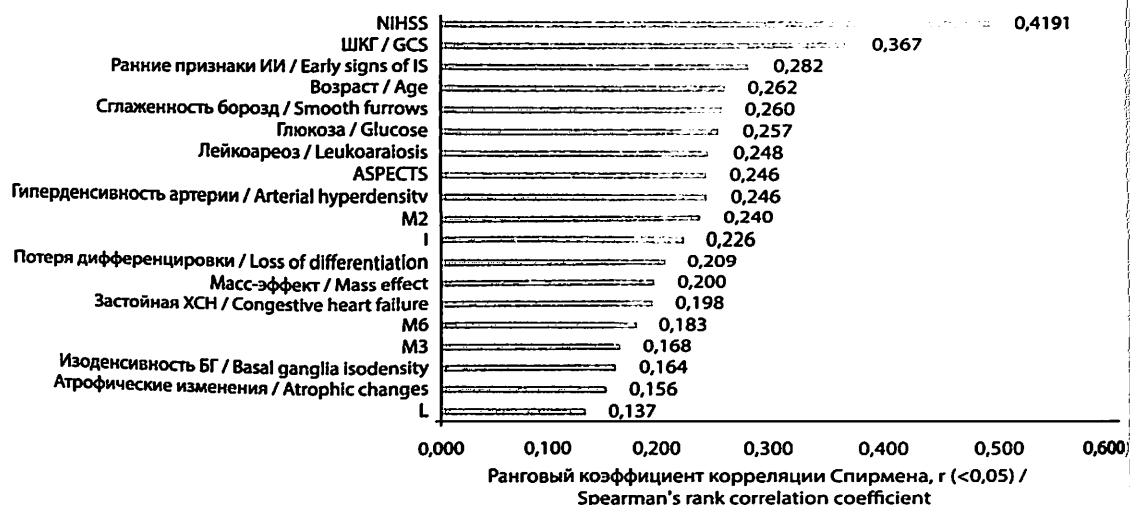


Рис. 4. Результаты рангового корреляционного анализа Спирмена предикторов исхода сТЛТ в порядке убывания степени детерминации

Fig. 4. Results of Spearman's rank correlation analysis of the predictors of sTLT outcome in descending order of the degree of determination

В результате проведения рангового корреляционного анализа Спирмена было выявлено 19 статистически значимых предикторов функционального исхода системной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом (рис. 4), которые включали 4 клинико-анамнестических параметра, 1 лабораторный показатель и 14 нейровизуализационных критериев. Стоит отметить, что наибольший вклад в вариацию исхода оказывали (в порядке уменьшения степени значимости): выраженность неврологического дефицита на момент поступления пациента в стационар (по шкале NIHSS) –  $r=0,491$ , уровень сознания по шкале Глазго –  $r=0,367$ , наличие ранних ишемических изменений по данным нейрорадиологического обследования –  $r=0,282$ , возраст пациента –  $r=0,262$ , наличие сглаженности борозд полушарий головного мозга (один из ранних признаков формирующегося инфаркта ГМ) –  $r=0,26$ , уровень гликемии на момент поступления –  $r=0,257$ , степень выраженности лейкоареоза по данным КТ –  $r=0,248$ , объем ишемических изменений по шкале ASPECT (при локализации инфаркта в бассейне средней мозговой артерии) –  $r=0,246$ , наличие симптома «гиперденсивной мозговой артерии» по данным нативной КТ –  $r=0,246$ , а также вовлеченность в патологический процесс M2 участка бассейна СМА –  $r=0,24$ .

Учитывая тот факт, что сглаженность кортикальных борозд, снижение дифференцировки серого/белого вещества и изоденсивность базальных ганглиев являются ранними признаками ишемии при проведении первичного КТ-исследования, они могут быть объединены в один прогностический предиктор для исключения мультиколлинеарности. Аналогичным образом отдельные признаки, оцениваемые по топографическим областям согласно шкале ASPECT, также могут быть объединены.

Особенностью нейросетевой модели прямого распространения является тот факт, что для вычисления итогового прогноза используются сложные нелинейные комбинации всех показателей, связи между которыми определяются в процессе обучения [11]. Таким образом, в исходной нейронной сети для классификации учитывались все 42 параметра. Разработанный нейросетевой классификатор имеет следующие характеристики: чувствительность 88,5%, специфичность 98,2%, F1-мера 94,5%, площадь под ROC-кривой (AUC) 0,93. При внешней валидационной проверке на тестовой группе из 73 пациентов с ИИ, получавших r-TPA, модель показала точность 78%, чувствительность 78,8%, специфичность 77,5%, F1-мера 79,5%, площадь под ROC-кривой (AUC) 0,78.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системный тромболитизис является высокоэффективным методом реперфузии у корректно проведенной селекции пациентов в первые 4,5 часа ИИ. Соблюдение протокола проведения сТЛТ не может исключить появления осложнений, что может снизить эффективность терапии или привести к летальному исходу. Оценка клинично-инструментальных данных при поступлении пациента с ИИ с помощью нейросетевой модели позволит прогнозировать эффективность тромболитизиса до начала его проведения, что может иметь важное значение при планировании тактики лечения пациента и выборе методов реперфузии.

## Участие авторов

Концепция, написание текста – Сенько К.В.; редактирование – Федуров А.С., Курочкин А.В., Головатая Е.А.

## Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

- Eissa A., Krass I., Bajorek B.V. (2012) Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 37, no 4, pp. 399–409.
- Dyomin T., Nefedeva D., Volodyuhin M. (2019) Ocenka riska neblagopriyatnogo iskhoda posle tromboliticheskoy terapii ishemicheskogo insult'a s pomoshch'yu prognosticheskikh shkal [Assessment of the risk of poor outcome after thrombolytic therapy of ischemic stroke using prognostic scales]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*, vol. 12, no 1, pp. 54–60.
- Paul C.L. (2015) How can we improve stroke thrombolysis rates? A review of health system factors and approaches associated with thrombolysis administration rates in acute stroke care. *Implement. Sci. BioMed. Central.*, vol. 11, no 1, p. 51.
- Kent D.M. (2015) Development and validation of a simplified Stroke – Thrombolytic Predictive Instrument. *Neurology*, vol. 85, pp. 942–949.
- Haynes R.B., Wilczynski N.L. (2010) Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: Methods of a decision-maker researcher partnership systematic review. *Implement. Sci.*, vol. 5, pp. 5–12.
- Garg A.X. (2005) Effects of Computerized Clinical Decision Support Systems on Practitioner Performance and Patient Outcomes. *JAMA*, vol. 293, no 10, p. 1223.
- Ntaios G. (2015) Predicting functional outcome and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke: A glimpse into the crystal ball? *Stroke*, vol. 46, no 3, pp. 899–908.
- Domashenko M., Maksimova M., Tanashyan M. (2019) Sistemnyj trombolizis pri ishemicheskoy insult'e: klinicheskie faktory personalizirovannoy effektivnosti i bezopasnosti [Systemic thrombolysis in ischemic stroke: clinical factors of personalized efficacy and safety]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*, vol. 13, no 1, pp. 5–14.
- Nielsen M.A. (2015) *Neural Networks and Deep Learning*. Determination Press, p. 216.
- Powers D.M.W. (2011) Evaluation: from Precision, Recall and F-measure to ROC, Informedness, Markedness & Correlation. *Journal of Machine Learning Technologies. BioInfo Publications*, vol. 2, no 1, pp. 37–63.
- Willmot P. (2019) *Machine Learning: An Applied Mathematics Introduction*. Panda Ohana Publishing, p. 242.
- Lees K.R., Bluhmki E., von Kummer R., Brott T.G. (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*, vol. 375, no 9727, pp. 1695–1703.



13. Sandercock P, Wardlaw J.M., Lindley R.L., Dennis M. (2012) The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*, vol. 379, no 9834, pp. 2352–2363.
14. Aoki J., Kimura K., Koga M. (2013) NIHSS-time score easily predicts outcomes in rt-PA patients: The SAMURAI rt-PA registry. *J. Neurol. Sci.*, vol. 327, pp. 6–11.
15. Heldner M.R., Zubler C., Mattle H.P. (2013) National institutes of health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, vol. 44, pp. 1153–1157.
16. SHamalov N., Anisimov K., Kustova M., Tolmachev A. (2014) Faktory, vliyayushchie na effektivnost' i bezopasnost' sistemnogo trombolizisa u pacientov s ishemicheskim insul'tom [Factors affecting the efficacy and safety of systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke]. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, vol. 3, pp. 61–68.
17. Holroyd-Leduc J.M., Kapral M.K., Austin P.C., Tu J.V. (2000) Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke. *Stroke*, vol. 31, pp. 1833–1837.
18. Kapral M.K., Fang J., Hill M.D. (2005) Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Sex differences in stroke care and outcomes results from the registry of the Canadian stroke network. *Stroke*, vol. 36, pp. 809–814.
19. Meseguer E., Mazighi M., Labreuche J. (2009) Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to gender: a clinical registry study and systematic review. *Stroke*, vol. 40, pp. 2104–2110.
20. Savitz S.L., Schlaug G., Caplan L., Selim M. (2005) Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration for acute stroke. *Stroke*, vol. 36, pp. 1447–1451.
21. Kent D.M., Price L.L., Ringleb P. (2005) Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke*, vol. 36, pp. 62–65.
22. Saqqur M., Shuaib A., Alexandrov A. (2015) The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multicentre TCD study. *Int. J. Stroke*, vol. 10, no 7, pp. 1087–1092.
23. Vanacker P., Heldner M.R., Seiffge D. (2015) ASTRAL-R score predicts non-recanalisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 113, no 5, pp. 911–917.
24. Barber P.A., Demchuk A.M., Zhang J., Buchan A.M. (2000) Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS study group. Alberta stroke programme early CT score. *Lancet*, vol. 355, pp. 1670–1674.
25. Zhang J., Yang Y., Sun H. (2014) Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann. Transl. Med.*, vol. 2, p. 81.
26. Zou M., Churilov L., He A. (2013) Hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for patients with acute ischaemic stroke. *J. Clin. Neurosci.*, vol. 20, pp. 984–987.

Поступила/Received: 17.09.2020  
Контакты/Contacts: ckb88@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.032>  
УДК 616.8-07:616.28-008.5

Марьенко И.П., Лихачев С.А., Можейко М.П.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Maryenko I., Likhachev S., Mozheiko M.  
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Стабилографическая характеристика рецидивирующей вестибулярной дисфункции при мигрени

### Stabilographic Characteristics of Recurrent Vestibular Dysfunction in Migraine

#### Резюме

**Введение.** Пациенты с мигренью предъявляют жалобы на системное (вестибулярное) головокружение, а также отмечают и несистемный характер головокружения в период отсутствия головной боли, причины и патофизиология которого мало изучены.

**Цель.** Оценить состояние статокINETической устойчивости (СКУ) и определить показатели субклинических нарушений статокINETической устойчивости у пациентов с мигренью под воздействием факторов внутренней и внешней среды.

**Материалы и методы.** Оценивали состояние СКУ у 56 пациентов с мигренью (критерии диагностики мигрени согласно МКГБ-3, бета-версия, 2013 г.) и пароксизмами головокружения в анамнезе, из них 45 женщин и 11 мужчин, средний возраст 37,5±18,3 года, в межприступном периоде с использованием разработанного способа оценки функционального состояния статокINETической устойчивости (патент на изобретение № 22476 от 24.02.2014 г.). Использовали компьютерный стабилоанализатор «Стабилан-01-2» с биологической обратной связью (производства ОАО «Ритм», Россия). Анализировали показатели СКУ: средний разброс (СР, мм), площадь эллипса (ПЭ, мм<sup>2</sup>), качество функции равновесия (КФР, %), коэффициент резкого изменения направления движения вектора (КРИНД, %).

**Результаты.** Позиционное головокружение выявлено в 42 (75,0%) случаях ( $\chi^2=56,36$ ,  $p=0,0001$ ), несистемное головокружение – в 27 (48,21%) ( $\chi^2=26,80$ ,  $p=0,0001$ ), вестибуловегетативные жалобы по типу укачивания – до 40 (71,43%) случаев ( $\chi^2=52,15$ ,  $p=0,0001$ ) по сравнению с пароксизмами внезапного головокружения. У пациентов с головокружением при мигрени установлена гиперчувствительность в ОКС, характеризуется статистически достоверным изменением большинства показателей СКУ со снижением КФР. Выявлена обратная корреляционная зависимость средней силы между межпиковым интервалом P1-N1 слева  $r_s=-0,402$ ,  $p=0,041$ , и КФР с закрытыми глазами, и обратная связь средней силы с КФР при повороте головы вправо  $r_s=-0,454$ ,  $p=0,022$ , статистически значима, обратная зависимость средней силы между латентностью P1 справа и КРИНД  $r_s=-0,510$ ,  $p=0,009$ , при поворотах головы вправо и  $r_s=-0,398$ ,  $p=0,048$ , при поворотах головы влево. Результаты ROC-анализа показателей СКУ демонстрируют значимость коэффициента функции равновесия (КФР), площади эллипса, коэффициента резкого изменения направления движения (КРИНД) как маркеров латентных нарушений СКУ в межприступном периоде.



**Заключение.** Полученные результаты дополняют представления о клинической и патофизиологической сути взаимосвязи между мигренью и головокружением и нарушением статокINETической устойчивости.

**Ключевые слова:** мигрень, головокружение, статокINETическая устойчивость, стабИлография.

### Abstract

**Introduction.** Patients with migraines complain about systemic (vestibular) vertigo and note the non-systemic vertigo during the absence of headache, but the causes and pathophysiology of them are poorly understood.

**Purpose.** To evaluate the condition of statokinetic stability and determine the indicators of subclinical violations of statokinetic stability in patients with migraine under the influence of internal and external factors.

**Materials and methods.** There was evaluated the state of SS in 56 patients with migraine and vertigo paroxysms in anamnesis (including 45 women and 11 men at the average age of  $37.5 \pm 18.3$  years) in the interictal period using the developed method for evaluating the functional state of statokinetic stability (patent no. 22476). We used the computer stabiloanalyzer "Stabilan-01-2" with biofeedback (produced by JSC "RITM", Russia). We analyzed the indicators of the SS: the average spread (AS, m), the area of the ellipse (EA, mm<sup>2</sup>), the quality of the balance function (QBF, %), the coefficient of a sharp change in the vector movement direction (CSCVD, %).

**Results.** Positional vertigo was detected in 42 (75,0%) cases ( $\chi^2=56,36$ ,  $p=0,0001$ ), non-systemic vertigo – in 27 (48,21%) cases ( $\chi^2=26,80$ ,  $p=0,0001$ ), vestibulovegetative complaints of the type of motion sickness – up to 40 (71,43%) cases ( $\chi^2=52,15$ ,  $p=0,0001$ ) if compared with sudden vertigo paroxysms. In patients with vertigo in migraine, the hypersensitivity in the OKS was revealed; and it is characterized by a statistically significant change in the majority of SS indicators with the decrease of QBF. There was revealed the inverse correlation of the average strength between the peak interval P1–N1 on the left  $r_s=-0,402$ ,  $p=0,041$  and QBF with closed eyes; the feedback of the average strength with QBF when turning the head to the right  $r_s=-0,454$ ,  $p=0,022$ , which is statistically significant; the inverse correlation of the average strength between the latency of P1 on the right and CSCVD  $r_s=-0,510$ ,  $p=0,009$  when turning the head to the right and  $r_s=-0,398$ ,  $p=0,048$  when turning the head to the left. The results of the ROC analysis of the SS indicators demonstrate the significance of the coefficient of the balance function (QBF), the area of the ellipse, the coefficient of sharp change in the direction of movement (CSCVD) as the markers of latent violations of the SS in the interictal period.

**Conclusion.** The obtained results complement the understanding of the clinical and pathophysiological sense of the relationship between migraine and vertigo and impaired statokinetic stability.

**Keywords:** migraine, vertigo, statokinetic stability, stabilography.

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Жалобы на пароксизмы головокружения и головной боли являются одними из самых распространенных жалоб в практике неврологов, оториноларингологов и врачей общей практики. В общей популяции сочетание головокружения и мигрени может составлять от 3% до 4%, а частота встречаемости вестибулярной мигрени, по некоторым данным, – около 1% в общей популяции. По литературным данным,

приблизительно 16% взрослого населения страдают мигренью, при этом распространенность головокружения составляет 23% [2]. В настоящее время используется понятие «мигрень-ассоциированное головокружении», или «вестибулярная мигрень» [1]. Пациенты с мигренью предъявляют жалобы на системное (вестибулярное) головокружение, а также отмечают и несистемный характер головокружения в период отсутствия головной боли, причины и патофизиология которого мало изучены. Несистемное головокружение и нарушение равновесия значительно нарушают и ограничивают повседневную активность пациентов и впоследствии приводят к снижению качества жизни [3, 8].

В настоящее время не уточнен вклад мигрени в состоянии статокINETической устойчивости (СКУ) пациентов, нет нейрофизиологических критериев оценки СКУ в период отсутствия пароксизмов головокружения, что требует проведения нейрофизиологических исследований. Поэтому актуальна комплексная оценка СКУ с учетом статического и динамического компонентов при сочетании мигрени и головокружения на основе оценки изменения стабИлометрических характеристик передвижения ЦД под воздействием различных видов афферентации.

### ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояния СКУ и определить показатели субклинических нарушений СКУ у пациентов с мигренью под воздействием факторов внутренней и внешней среды.

### ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценивали состояние СКУ у 56 пациентов с мигренью [3] и пароксизмами головокружения в анамнезе, из них 45 женщин и 11 мужчин, средний возраст  $37,5 \pm 18,3$  года, в межприступном периоде с использованием разработанного способа оценки функционального состояния статокINETической устойчивости (патент на изобретение № 22476) при проведении теста Ромберга с открытыми и закрытыми глазами, теста Ромберга с измененной проприоцепцией, теста с поворотами головы, теста с оптокинетической стимуляцией (ОКС) и теста на устойчивость. Использовали компьютерный стабИлоанализатор «СтабИлан-01-2» с биологической обратной связью (производства ОАО «Ритм», Россия). Анализировали показатели СКУ: средний разброс (СР, мм), площадь эллипса (ПЭ, мм<sup>2</sup>), качество функции равновесия (КФР, %), коэффициент резкого изменения направления движения вектора (КРИНД, %).

### ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Неврологическая симптоматика на момент осмотра у пациентов с мигренью и пароксизмами головокружения в анамнезе представлена признаками эмоциональной и вегетативной неустойчивости. Спонтанный нистагм не отмечался. Координаторные пробы пациенты выполняли удовлетворительно. Характеристика головокружения по данным экспресс-опросника (инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь № 129–1217) [5, 6] у 56 пациентов представлена в табл. 1.



**Таблица 1**  
Характеристика головокружения в анамнезе по данным экспресс-опросника у пациентов с мигренью, n=56, абс., %

Симптом	Доля типа жалоб	p, по критерию $\chi^2$ с поправкой Йейтса
Пароксизмы внезапного системного головокружения	2 (3,75)	$\chi^2=10,16, p=0,0014$
Пароксизмы системного головокружения при повороте головы	12 (24,43)	$\chi^2=6,96, p=0,083$
Пароксизмы системного головокружения при укладывании	42 (75,0)*	$\chi^2=56,36, p=0,0001$
Несистемное головокружение	27 (48,21)*	$\chi^2=26,80, p=0,0001$
Вестибуловегетативные жалобы по типу укачивания	40 (71,43)*	$\chi^2=52,15, p=0,0001$

Примечания: \* p<0,05 по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

**Table 1**  
Characteristics of vertigo anamnesis, according to the express-questionnaire in patients with migraine, n=56, abs., %

Symptoms	Percentage of the complaint type	p, according to the criterion $\chi^2$ with the Yates correction
Paroxysms of sudden systemic vertigo	2 (3.75)	$\chi^2=10.16, p=0.0014$
Paroxysms of systemic vertigo in turning the head	12 (24.43)	$\chi^2=6.96, p=0.083$
Paroxysms of systemic vertigo when laying down	42 (75.0)*	$\chi^2=56.36, p=0.0001$
Non-systemic vertigo	27 (48.21)*	$\chi^2=26.80, p=0.0001$
Vestibulo-vegetative complaints by the type of sickness	40 (71.43)*	$\chi^2=52.15, p=0.0001$

Note: \* p<0.05 according to the criterion  $\chi^2$  with the Yates correction.

По данным табл. 1 позиционное головокружение отмечалось при укладывании у пациентов с мигренью в 42 (75,0%) случаях ( $\chi^2=56,36, p=0,0001$ ), а также жалобы на несистемное головокружение в 27 (48,21%) случаях ( $\chi^2=26,80, p=0,0001$ ), отмечался высокий удельный вес вестибуловегетативных жалоб по типу укачивания до 40 (71,43%) случаев,  $\chi^2=52,15, p=0,0001$ , по сравнению с пароксизмами внезапного головокружения. Сочетание нескольких вариантов головокружения отмечено у большинства пациентов.

Результаты изменения SKU у пациентов с мигренью и пароксизмами головокружения в анамнезе представлены в табл. 2.

При выполнении теста Ромберга с открытыми глазами SKU пациентов с головокружением при мигрени отличается высокими показателями КФР 89,465 [79,335; 93,715]%. Наиболее значимые изменения SKU у пациентов с головокружением при мигрени по сравнению с показателями в тесте Ромберга с открытыми глазами отмечались в следующих тестах.

При сравнении показателей SKU в тестах Ромберга с открытыми и закрытыми глазами установлено, что депривация зрения статистически значимо влияет на изменения всех показателей SKU: СР увеличился с 3,10 [2,240; 4,770] мм до 4,880 [3,45; 6,605] мм (W, T=276,0, Z=4,250, p<0,0001), ССПЦД увеличилась с 6,89 [5,255; 9,25] мм/с до 10,235 [8,125; 13,660] мм/с (W, T=77,0, Z=5,880, p<0,0001), КРИНД снизился с 9,140 [6,220; 11,960] % до 7,380 [5,170; 10,690] % (W, T=387,0, Z=3,209, p<0,05), ПЭ увеличилась с 68,900 [42,00; 177,150] мм<sup>2</sup> до 165,900 [93,550; 365,600] мм<sup>2</sup> (W, T=248,0, Z=4,483, p<0,01), и отражает недостаточность регуляции SKU при депривации зрения, что привело к статистически достоверному снижению

**Таблица 2**  
Показатели SKU у пациентов с головокружением при мигрени в межприступном периоде, n=56, Ме [25%; 75%]

Функциональный тест	СР, мм	ССП ЦД, мм/с	КФР, %	КРИНД, %	ПЭ, мм <sup>2</sup>
Тест Ромберга ГО	3,10 [2,240; 4,770]	6,89 [5,255; 9,25]	89,465 [79,335; 93,715]	9,140 [6,220; 11,960]	68,900 [42,00; 177,150]
Тест Ромберга ГЗ	4,880 * [3,45; 6,605]	10,235* [8,125; 13,660]	77,800* [65,820; 85,105]	7,380 * [5,170; 10,690]	165,900* [93,550; 365,600]
T, Z, p (тест Ромберга ГО и ГЗ)	T=276,0 Z=4,250 p=0,00002	T=77,0 Z=5,880 p=0,00001	T=83 Z=5,756 p=0,00001	T=387,0 Z=3,209 p=0,001	T=248,0 Z=4,483 p=0,00001
Тест Ромберга с измененной проприоцепцией	4,400* [3,595; 6,505]	8,3800* [6,805; 10,140]	83,260* [73,450; 87,110]	7,930 [4,470; 11,060]	154,00* [106,250; 347,450]
T, Z, p (тест Ромберга ГО и изменение проприоцепции)	T=326,0 Z=3,850 p=0,0001	T=485,0 Z=2,54 p=0,01	T=522,0 Z=2,251 p=0,024	T=610,0 Z=1,336 p=0,18	T=279,0 Z=4,229 p=0,00002
ОКС вверх	3,640 [2,715; 5,185]	8,180* [6,050; 10,525]	85,26* [75,19; 88,85]	9,00 [4,60; 12,10]	95,050 [54,900; 1187,950]
T, Z, p (тест Ромберга ГО и ОКС вверх)	T=636,5 Z=1,118 p=0,263	T=402,0 Z=3,083 p=0,002	T=59,0 Z=2,191 p=0,028	T=92,5 Z=2,191 p=0,261	T=704,0 Z=0,766 p=0,442
ОКС вниз	4,130* [2,850; 5,990]	7,815* [6,225; 11,555]	83,760* [75,610; 89,230]	9,10 [7,90; 11,50]	102,650 [45,900; 193,550]
T, Z, p (тест Ромберга ГО и ОКС вниз)	T=509,0 Z=2,357 p=0,018	T=489,0 Z=2,520 p=0,012	T=44 Z=2,485 p=0,0129	T=83,0 Z=1,129 p=0,258	T=579,0 Z=1,786 p=0,074
ОКС вправо	3,860 [2,575; 5,700]	7,895* [5,845; 10,970]	84,140* [64,09; 94,74]	15,75 [6,30; 114,10]	96,850 [74,0; 211,650]
T, Z, p (тест Ромберга ГО и ОКС вправо)	T=568,0 Z=1,502 p=0,133	T=448,0 Z=2,855 p=0,004	T=66 Z=1,964 p=0,049	T=122,0 Z=0,146 p=0,088	T=659,0 Z=1,134 p=0,257
ОКС влево	4,08 * [2,740; 6,585]	8,390 * [6,635; 10,590]	80,94* [67,33; 92,00]	10,35 [5,30; 15,70]	102,750* [54,650; 242,200]
T, Z, p (тест Ромберга ГО и ОКС влево)	T=512,0,0 Z=2,332 p=0,019	T=402,0 Z=3,083 p=0,002	T=54,0 Z=2,353 p=0,019	T=122,0 Z=0,146 p=0,0880	T=526,0 Z=2,218 p=0,03
Голова вправо	4,22* [2,870; 6,050]	8,185* [5,885; 10,775]	85,225* [74,150; 92,250]	8,89 [5,770; 12,300]	125,950* [58,00; 263,500]
T, Z, p (тест Ромберга ГО и тест с поворотом головы вправо)	T=317,0 Z=3,919 p=0,00008	T=330,0 Z=3,817 p=0,0001	T=434,0 Z=2,969 p=0,003	T=92,5 Z=2,191 p=0,261	T=351,5 Z=3,642 p=0,0002
Голова влево	4,29* [3,460; 6,105]	8,630 * [6,895; 11,000]	83,585* [74,955; 88,835]	7,93* [5,520; 10,840]	129,395* [78,850; 271,350]





Окончание таблицы 2

Функциональный тест	СР, мм	ССПЦД, мм/с	КФР, %	КРИНД, %	ПЭ, мм <sup>2</sup>
T, Z, p (тест Ромберга ГО и тест с поворотом головы влево)	T=338,0 Z=3,748 p=0,0002	T=317,0 Z=3,919 p=0,00009	T=408,5 Z=3,177 p=0,001	T=535,0 Z=2,141 p=0,03	T=388,0 Z=3,344 p=0,0008

Примечание: \* p<0,05 по критерию Вилкоксона.

Table 2  
Indicators of ICU in patients with vertigo in migraine in the interictal period, n=56, Me [ 25%; 75%]

Functional test	SA, mm	ASSMP, mm/s	QBF, %	CSCVD, %	EA, mm <sup>2</sup>
Romberg's Test (open eyes)	3.10 [2.240; 4.770]	6.89 [5.255; 9.25]	89.465 [79.335; 93.715]	9.140 [6.220; 11.960]	68.900 [42.00; 177.150]
Romberg's Test (closed eyes)	4.880* [3.45; 6.605]	10.235* [8.125; 13.660]	77.800* [65.820; 85.105]	7.380* [5.170; 10.690]	165.900* [93.550; 365.600]
T, Z, p Romberg's Test (open and closed eyes)	T=276.0 Z=4.250 p=0.00002	T=77.0 Z=5.880 p=0.00001	T=83 Z=5.756 p=0.00001	T=387.0 Z=3.209 p=0.001	T=248.0 Z=4.483 p=0.00001
Romberg's Test with changed afferentation	4.400* [3.595; 6.505]	8.3800* [6.805; 10.140]	83.260* [73.450; 87.110]	7.930 [4.470; 11.060]	154.00* [106.250; 347.450]
T, Z, p (Romberg's Test, open eyes and changed afferentation)	T=326.0 Z=3.850 p=0.0001	T=485.0 Z=2.54 p=0.01	T=522.0 Z=2.251 p=0.024	T=610.0 Z=1.336 p=0.18	T=279.0 Z=4.229 p=0.00002
OKS (Up)	3.640 [2.715; 5.185]	8.180* [6.050; 10.525]	85.26* [75.19; 88.85]	9.00 [4.60; 12.10]	95.050 [54.900; 1187.950]
T, Z, p (Romberg's Test, open eyes and OKS up)	T=636.5 Z=1.118 p=0.263	T=402.0 Z=3.083 p=0.002	T=59.0 Z=2.191 p=0.028	T=92.5 Z=2.191 p=0.261	T=704.0 Z=0.766 p=0.442
OKS down	4.130* [2.850; 5.990]	7.815* [6.225; 11.555]	83.760* [75.610; 89.230]	9.10 [7.90; 11.50]	102.650 [45.900; 193.550]
T, Z, p (Romberg's Test, open eyes and OKS down)	T=509.0 Z=2.357 p=0.018	T=489.0 Z=2.520 p=0.012	T=44 Z=2.485 p=0.0129	T=83.0 Z=1.129 p=0.258	T=579.0 Z=1.786 p=0.074
OKS right	3.860 [2.575; 5.700]	7.895* [5.845; 10.970]	84.140* [64.09; 94.74]	15.75 [6.30; 114.10]	96.850 [74.0; 211.650]
T, Z, p (Romberg's Test and OKS right)	T=568.0 Z=1.502 p=0.133	T=448.0 Z=2.855 p=0.004	T=66 Z=1.964 p=0.049	T=122.0 Z=0.146 p=0.888	T=659.0 Z=1.134 p=0.257
OKS left	4.08* [2.740; 6.585]	8.390* [6.635; 10.590]	80.94* [67.33; 92.00]	10.35 [5.30; 15.70]	102.750* [54.650; 242.200]
T, Z, p (Romberg's Test and OKS left)	T=512.0 Z=2.332 p=0.019	T=402.0 Z=3.083 p=0.002	T=54.0 Z=2.353 p=0.019	T=122.0 Z=0.146 p=0.880	T=526.0 Z=2.218 p=0.03
Turn of the head to the right	4.22* [2.870; 6.050]	8.185* [5.885; 10.775]	85.225* [74.150; 92.250]	8.89 [5.770; 12.300]	125.950* [58.00; 263.500]
T, Z, p (Romberg's Test and turn of the head to the right)	T=317.0 Z=3.919 p=0.00008	T=330.0 Z=3.817 p=0.0001	T=434.0 Z=2.969 p=0.003	T=92.5 Z=2.191 p=0.261	T=351.5 Z=3.642 p=0.0002
Turn of the head to the left	4.29* [3.460; 6.105]	8.630* [6.895; 11.000]	83.585* [74.955; 88.835]	7.93* [5.520; 10.840]	129.395* [78.850; 271.350]
T, Z, p (Romberg's Test and turn of the head to the left)	T=338.0 Z=3.748 p=0.0002	T=317.0 Z=3.919 p=0.00009	T=408.5 Z=3.177 p=0.001	T=535.0 Z=2.141 p=0.03	T=388.0 Z=3.344 p=0.0008

Note: \* p<0,05 according to the Wilcoxon criterion.

интегрального показателя КФР с 89,465 [79,335; 93,715] % до 77,800 [65,820; 85,105] % (W, T=83, Z=5,756, p<0,0001).

Изменение проприоцептивной афферентации также привело к статистически достоверным изменениям показателей СКУ. Так, СР увеличился до 4,400 [3,595; 6,505] мм (W, T=326,0, Z=3,850, p=0,0001), увеличилась ССПЦД до 8,3800 [6,805; 10,140] мм/с (W, T=485,0, Z=2,54, p=0,01), ПЭ увеличилась до 154,00 [106,250; 347,450] мм<sup>2</sup> (W, T=279,0, Z=4,229, p<0,0001). Показатели КРИНД изменялись в меньшей степени и составили 7,930 [4,470; 11,060] % (W, T=610,0, Z=1,336, p>0,05). Изменение большинства показателей СКУ под воздействием измененной проприоцепции привело к статистически достоверному ухудшению состояния СКУ со снижением КФР до 83,260 [73,450; 87,110] % (W, T=522,0, Z=2,251, p<0,05).

Значимое влияние на СКУ оказали и тесты с поворотами головы. Поворот головы вправо вызвал статистически достоверное увеличение СР до 4,22 [2,870; 6,050] мм (W, T=317,0, Z=3,919, p<0,0001), повышение ССПЦД до 8,185 [5,885; 10,775] мм/с (W, T=330,0, Z=3,817, p=0,0001), увеличение ПЭ до 125,950 [58,00; 263,500] мм<sup>2</sup> (W, T=351,5, Z=3,642, p<0,05), КРИНД существенно не менялся. Однако изменение большинства показателей СКУ привело к статистически значимому ухудшению КФР – 85,225 [74,150; 92,250] % (W, T=434,0, Z=2,969, p<0,05).

Поворот головы влево также привел к статистически достоверному увеличению СР до 4,29 [3,460; 6,105] мм (W, T=338,0, Z=3,748, p<0,001), увеличению ССПЦД до 8,630 [6,895; 11,000] мм/с (W, T=317,0, Z=3,919, p<0,001), увеличению ПЭ до 129,395 [78,850; 271,350] мм<sup>2</sup> (W, T=388,0, Z=3,344, p<0,001), уменьшению КРИНД до 7,93 [5,520; 10,840] % (W, T=535,0, Z=2,141, p<0,05), что в совокупности ухудшило СКУ и статистически достоверно снизило КФР до 83,585 [74,955; 88,835] % (W, T=408,5, Z=3,177, p=0,001).

ОКС статистически достоверно снизила КФР у пациентов с головокружением при мигрени за счет значимого влияния на большинство показателей СКУ: при ОКС вверх увеличилась ССПЦД до 8,180 [6,050; 10,525] мм/с (W, T=402,0, Z=3,083, p<0,05), КФР снизилось до 85,26 [75,19; 88,85] % (W, T=59,0, Z=2,19, p<0,05). При ОКС вниз ССПЦД увеличилась до 7,815 [6,225; 11,555] мм/с (W, T=489,0, Z=2,520, p<0,05), КФР снизилось до 4,130 [2,850; 5,990] мм (W, T=509,0, Z=2,357, p<0,05), КФР снизилось до 83,760 [75,610; 89,230] % (W, T=44, Z=2,485, p<0,05).

При ОКС вправо ССПЦД достигла 7,895 [5,845; 10,970] мм/с (W, T=448,0, Z=2,855, p<0,05), увеличился КРИНД до 15,75 [6,30; 114,10] % (W, T=122,0, Z=0,146, p=0,088), КФР снизилось до 84,140 [64,09; 94,74] % (W, T=66, Z=1,964, p<0,05).

При ОКС влево ССПЦД достигла 8,390 [6,635; 10,590] мм/с, (W, T=489,0, Z=2,520, p<0,05), СР увеличился до 4,130 [2,850; 5,990] мм (W, T=509,0, Z=2,357, p<0,05), ПЭ увеличилась до 102,650 [45,900; 193,550] мм<sup>2</sup> (W, T=579,0, Z=1,786, p=0,074) и КФР снизилось до 83,760 [75,610; 89,230] % (W, T=44, Z=2,485, p<0,05).

Далее оценивали произвольный позный контроль у пациентов с головокружением при мигрени (табл. 3).

При проведении стабилметрического динамического исследования «Тест на устойчивость» в целом по сравнению с показателями СКУ в тесте Ромберга с открытыми глазами отмечено статистически



**Таблица 3**  
Показатели СКУ при выполнении теста Ромберга с открытыми глазами и «Теста на устойчивость» у пациентов с головокружением при мигрени, n=56, Me [25%; 75%]

Параметры	Группа исследования, n=56		Доля прироста, % показателей
	Тест Ромберга с открытыми глазами	Тест на устойчивость	
Разброс во фронтальной плоскости, мм	3,10 [2,240; 4,770]	6,40 [4,10; 6,44]	93,60%
Разброс в сагиттальной плоскости, мм	3,620 [2,86; 4,17]	5,800 [3,40; 6,40]	94,20%
ССПЦД, мм/с	6,89 [5,255; 9,250]	11,80 [4,90; 22,20]	88,20%

**Table 3**  
Indicators of SS when performing the Romberg test with open eyes and the Stability Test in patients with vertigo in migraine, n=56, Me [25%; 75%]

Indicators	Research group, n=56		Growth rate, % of indicators
	Romberg Test with open eyes	Stability Test	
Spread in the front plane, mm	3.10 [2.240; 4.770]	6.40 [4.10; 6.44]	93.60%
Spread in the sagittal plane, mm	3.620 [2.86; 4.17]	5.800 [3.40; 6.40]	94.20%
ASPCM, mm/s	6.89 [5.255; 9.250]	11.80 [4.90; 22.20]	88.20%

достоверное увеличение доли прироста (%) значений основных показателей статокнезиограммы. Так, СР в сагиттальной плоскости увеличился на 94,20%, СР во фронтальной плоскости увеличился на 93,60%, ССПЦД увеличилась на 88,20%, что приближено к 100% прироста показателей, предусмотренных при выполнении «Теста на устойчивость». Полученные данные отражают отсутствие нарушений произвольного позного контроля у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью в межприступном периоде.

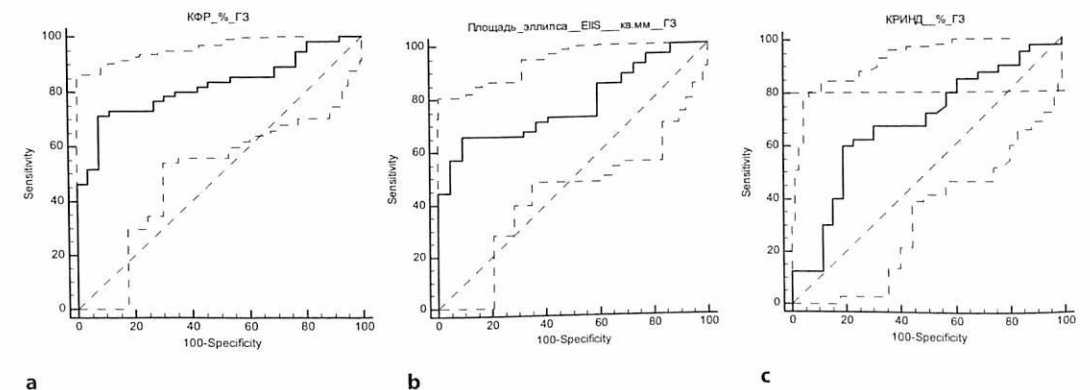
Проведенный корреляционный анализ Спирмена показателей СКУ и показателей ВВМП у пациентов с ВД, ассоциированной с мигренью, выявил обратную зависимость средней силы между межпиковым интервалом P1-N1 слева  $r_s = -0,402$ ,  $p = 0,041$ , и КФР с закрытыми глазами и обратную связь средней силы с КФР при повороте головы вправо  $r_s = -0,454$ ,  $p = 0,022$ , статистически значима. Также найдена обратная зависимость средней силы между латентностью P1справа и КРИНД  $r_s = -0,510$ ,  $p = 0,009$ , при поворотах головы вправо и  $r_s = -0,398$ ,  $p = 0,048$ , при поворотах головы влево, статистически значима. Выявленные корреляционные связи демонстрируют вовлечение проводящих вестибулоспинальных путей в патологический процесс, обусловленный изменением шейной афферентации при поворотах головы, характеризующийся изменением как временных показателей ВВМП, так и показателей СКУ.

Выявление нарушения состояния СКУ у пациентов с мигренью в период субкомпенсации, возможно, объясняется тем, что при мигрени может быть длительное напряжение скелетных мышц головы и шеи, которое проявляется болью в виде стягивания, сдавливания, ощущения шлема, и являются коморбидными состояниями, а поворот или запрокидывание головы являются триггерами развития как ВД в форме головокружения, так и нарушения СКУ.

Оптимальный порог КФР при тестировании СКУ у пациентов с мигренью с закрытыми глазами – 72,40%, площадь AUC под ROC-кривой – 0,822 (95% ДИ 0,721–0,898),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического теста оценки СКУ с закрытыми глазами составила 73,21 (95% ДИ 59,7–84,2), специфичность 92,0 (95% ДИ 74,0–99,0) (рис. 1а). Оптимальный порог ПЭ 189,2 мм<sup>2</sup>, площадь AUC под ROC-кривой 0,812 (95% ДИ 0,708–0,891),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения ПЭ как диагностического маркера оценки СКУ с закрытыми глазами составила 66,07 (95% ДИ 52,2–78,2), специфичность 95,56 (95% ДИ 78,1–99,9) (рис. 1б). Оптимальный порог КРИНД 7,92%, площадь AUC под ROC-кривой 0,690 (95% ДИ 0,560–0,802),  $p < 0,0087$ . Чувствительность определения КРИНД как диагностического маркера оценки СКУ с закрытыми глазами составила 60,0 (95% ДИ 43,3–75,1), специфичность 81,82 (95% ДИ 59,7–94,8) (рис. 1с).

Оптимальный порог КФР при тестировании СКУ с изменением проприоцепции – 65,63%, площадь AUC под ROC-кривой 0,800 (95% ДИ 0,695–0,882),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера нарушения СКУ с изменением проприоцепции составила 69,64 (95% ДИ 55,9–81,2), специфичность – 78,26 (95% ДИ 56,3–92,5) (рис. 2а). Оптимальный порог ПЭ 111,1 мм<sup>2</sup>, площадь AUC под ROC-кривой 0,972 (95% ДИ 0,885–0,998),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения ПЭ как диагностического маркера оценки СКУ с изменением проприоцепции составила 96,77 (95% ДИ 83,3–99,9), специфичность – 100% (95% ДИ 84,6–100,0) (рис. 2б)

При повороте головы вправо оптимальный порог ПЭ 143,4 мм<sup>2</sup>, площадь AUC под ROC-кривой 0,890 (95% ДИ 0,801–0,949),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения ПЭ как диагностического маркера оценки СКУ под воздействием поворота головы вправо составила 69,09 (95% ДИ 55,2–80,9), специфичность – 96,15 (95% ДИ 80,4–99,9) (рис. 3а). Оптимальный порог КФР при тестировании СКУ с поворотом головы вправо – 75,36%, площадь AUC под ROC-кривой 0,820 (95% ДИ 0,720–0,896),



**Рис. 1.** ROC-кривая диагностического маркера нарушения СКУ КФР (а), ПЭ (б), КРИНД (с) с закрытыми глазами у пациентов с головокружением при мигрени

**Fig. 1.** ROC-curve of the diagnostic marker of the violation of SS QBF (a), EA (b), and CSCVD (c) with closed eyes in patients with vertigo in migraine

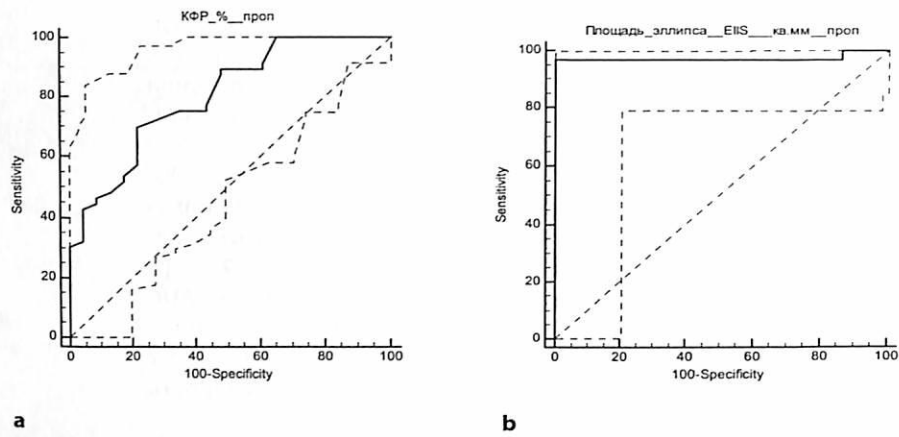


Рис. 2. ROC-кривая диагностического маркера нарушения SKU КФР (а) и ПЭ (б) с изменением проприоцепции у пациентов с головокружением при мигрени

Fig. 2. ROC-curve of the diagnostic marker of the violation of SS QBF (a) and EA (b) with the change of proprioception in patients with vertigo in migraine

$p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера нарушения SKU с поворотом головы вправо составила 67,86 (95% ДИ 54,0–79,7), специфичность – 80,77 (95% ДИ 60,6–93,4) (рис. 3б).

При повороте головы влево оптимальный порог ПЭ 138,1 мм<sup>2</sup>, площадь AUC под ROC-кривой 0,917 (95% ДИ 0,835–0,967),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения ПЭ как диагностического маркера оценки SKU под воздействием поворота головы влево составила 89,29

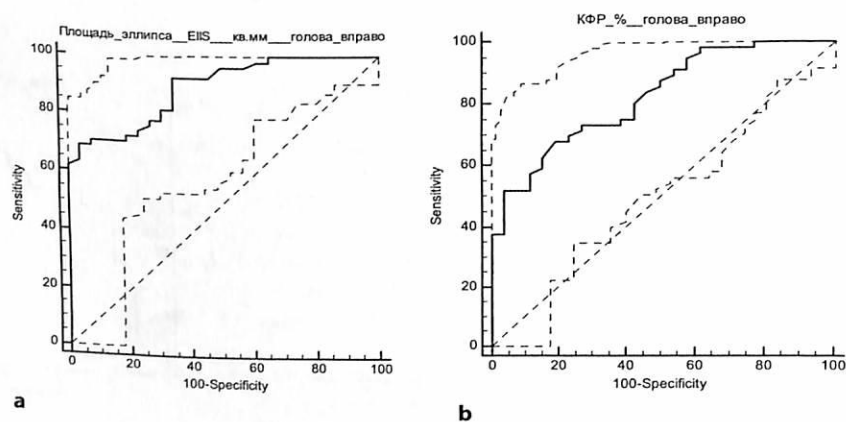


Рис. 3. ROC-кривая диагностического маркера ПЭ (а) и КФР (б) нарушения SKU при поворотах головы вправо

Fig. 3. ROC-curve of the diagnostic marker of EA (a) and QBF (b) of the violations of SS when turning the head to the right

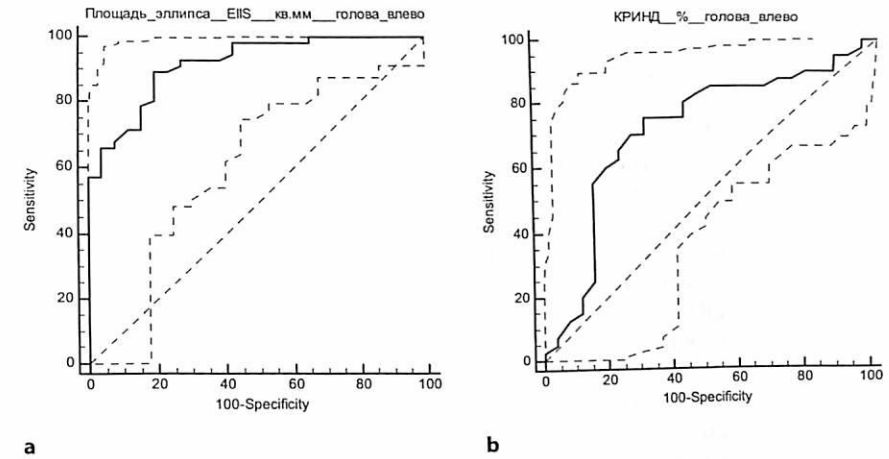


Рис. 4. ROC-кривая диагностического маркера ПЭ (а) и КРИНД (б) нарушения SKU при поворотах головы влево

Fig. 4. ROC-curve of the diagnostic marker of EA (a) and CISCVD (b) of the violations of QBF when turning the head to the left

(95% ДИ 78,1–96,0), специфичность – 80,77 (95% ДИ 60,6–93,4) (рис. 4а). Оптимальный порог КРИНД при тестировании SKU с поворотом головы влево – 10,14%, площадь AUC под ROC-кривой 0,708 (95% ДИ 0,582–0,814),  $p < 0,0031$ . Чувствительность определения КРИНД как диагностического маркера нарушения SKU под воздействием поворота головы влево составила 67,86 (95% ДИ 54,0–79,7), специфичность – 80,77 (95% ДИ 60,6–93,4) (рис. 4б).

При предъявлении ОКС вправо оптимальный порог КФР 78,53%, площадь AUC под ROC-кривой 0,864 (95% ДИ 0,758–0,936),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера оценки

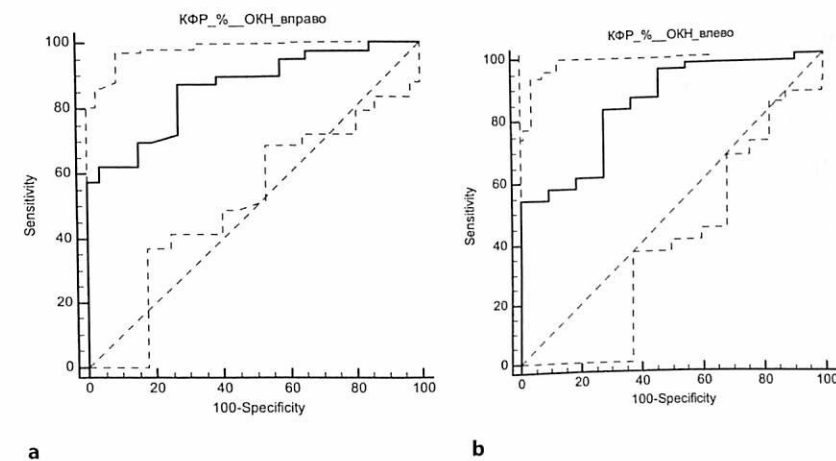


Рис. 5. ROC-кривая диагностического маркера КФР нарушения SKU при ОКС вправо (а) и ОКС влево (б)

Fig. 5. ROC-curve of the diagnostic marker QBF of the violations of the SS in OKS to the right (a) and OKS to the left (b)



СКУ под воздействием ОКС вправо составила 87,50 (95% ДИ 73,2–95,8), специфичность 73,08 (95% ДИ 52,2–88,4) (рис. 5а).

При предъявлении ОКС влево оптимальный порог КФР 83,0%, площадь AUC под ROC-кривой 0,850 (95% ДИ 0,740–0,926),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера оценки СКУ под воздействием ОКС влево составила 83,64 (95% ДИ 71,2–92,2), специфичность – 72,73 (95% ДИ 49,0–94,0) (рис. 5б).

При предъявлении ОКС вверх оптимальный порог КФР 71,25%, площадь AUC под ROC-кривой 0,893 (95% ДИ 0,794–0,955),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера оценки СКУ под воздействием ОКС вверх составила 71,43 (95% ДИ 57,8–82,7), специфичность – 100 (95% ДИ 73,5–100,0) (рис. 6а).

При предъявлении ОКС вниз оптимальный порог КФР 69,43%, площадь AUC под ROC-кривой 0,892 (95% ДИ 0,791–0,955),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера оценки СКУ под воздействием ОКС вниз составила 70,37 (95% ДИ 56,4–82,0), специфичность – 100 (95% ДИ 73,5–100,0) (рис. 6б).

Проанализированы результаты, характеризующие состояние СКУ по данным стабильности с функциональными тестами у пациентов с головокружением при мигрени в период субкомпенсации. СКУ с открытыми глазами в группе исследования отличается высокими показателями КФР – 89,465 [79,335; 93,715] %.

Установлено, что депривация зрения статистически значимо ухудшает КФР с 77,800 [65,820; 85,105] % ( $W, T=83, Z=5,756, p < 0,0001$ ) и отражает недостаточность регуляции СКУ в период отсутствия жалоб на головокружение. Оптимальный порог КФР при тестировании СКУ у пациентов с мигренью с закрытыми глазами – 72,40%, площадь AUC под ROC-кривой 0,822 (95% ДИ 0,721–0,898),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического теста оценки СКУ с закрытыми глазами составила 73,21 (95% ДИ 59,7–84,2), специфичность 92,0 (95% ДИ 74,0–99,0).

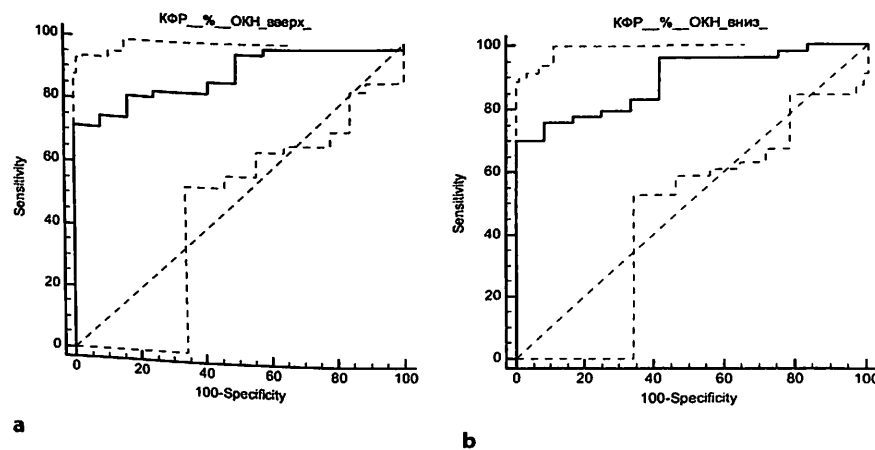


Рис. 6. ROC-кривая диагностического маркера КФР нарушения СКУ при ОКС вверх (а) и ОКС вниз (б)

Fig. 6. ROC-curve of the diagnostic marker QBF of the violations of the SS in OKS up (a) and OKS down (b)

Выявлено статистически достоверное изменение большинства показателей СКУ под воздействием измененной проприоцепции, что привело с статистически достоверному ухудшению состояния СКУ со снижением КФР до 83,260 [73,450; 87,110] % ( $W, T=522,0, Z=2,251, p < 0,05$ ). Оптимальный порог КФР при тестировании СКУ с изменением проприоцепции – 65,63%, площадь AUC под ROC-кривой 0,800 (95% ДИ 0,695–0,882),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера нарушения СКУ с изменением проприоцепции составила 69,64 (95% ДИ 55,9–81,2), специфичность 78,26 (95% ДИ 56,3–92,5).

Установлено изменение большинства показателей СКУ при поворотах головы в стороны со статистически значимым ухудшением КФР 85,225 [74,150; 92,250] % ( $W, T=434,0, Z=2,969, p < 0,05$ ) при поворотах головы вправо и КФР 83,585 [74,955; 88,835] % ( $W, T=408,5, Z=3,177, p = 0,001$ ) при поворотах головы влево. Оптимальный порог КФР при тестировании СКУ с поворотом головы вправо – 75,36%, площадь AUC под ROC-кривой 0,820 (95% ДИ 0,720–0,896),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера нарушения СКУ с поворотом головы вправо составила 67,86 (95% ДИ 54,0–79,7), специфичность 80,77 (95% ДИ 60,6–93,4).

Также у пациентов с головокружением при мигрени установлена гиперчувствительность в ОКС и характеризуется статистически достоверным изменением большинства показателей СКУ со снижением КФР при ОКС вправо КФР 84,140 [64,09; 94,74] % ( $W, T=66, Z=1,964, p < 0,05$ ). Оптимальный порог КФР 78,53%, площадь AUC под ROC-кривой 0,864 (95% ДИ 0,758–0,936),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера оценки СКУ под воздействием ОКС вправо составила 87,50 (95% ДИ 73,2–95,8), специфичность 73,08 (95% ДИ 52,2–88,4). При предъявлении ОКС влево оптимальный порог КФР 83,0%, площадь AUC под ROC-кривой 0,850 (95% ДИ 0,740–0,926),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера оценки СКУ под воздействием ОКС влево составила 83,64 (95% ДИ 71,2–92,2), специфичность 72,73 (95% ДИ 49,0–94,0). При ОКС вверх КФР снизилось до 85,26 [75,19; 88,85] % ( $W, T=59,0, Z=2,19, p < 0,05$ ), оптимальный порог КФР 71,25%, площадь AUC под ROC-кривой 0,893 (95% ДИ 0,794–0,955),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера оценки СКУ под воздействием ОКС вверх составила 71,43 (95% ДИ 57,8–82,7), специфичность 100 (95% ДИ 73,5–100,0). При ОКС вниз КФР снизилось до 83,760 [75,610; 89,230] % ( $W, T=44, Z=2,485, p < 0,05$ ), оптимальный порог КФР 69,43%, площадь AUC под ROC-кривой 0,892 (95% ДИ 0,791–0,955),  $p < 0,0001$ . Чувствительность определения КФР как диагностического маркера оценки СКУ под воздействием ОКС вниз составила 70,37 (95% ДИ 56,4–82,0), специфичность 100 (95% ДИ 73,5–100,0).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные закономерности изменения СКУ у пациентов с головокружением при мигрени в период субкомпенсации демонстрируют многофакторный характер нарушений с участием как периферических вестибулярных, так и центральных механизмов и могут включать как лабиринтные, так и неврологические компоненты [7, 10]. Участие стволовых механизмов и вовлечение проводящих вестибулоspинальных



путей в развитие центральной сенситизации подтверждается наличием корреляционных связей показателей СКУ и ВВМП [9]. Так, установлена обратная зависимость средней силы между межпиковым интервалом P1-N1 слева  $r_s = -0,402$ ,  $p = 0,041$ , и КФР с закрытыми глазами и обратная связь средней силы с КФР при повороте головы вправо  $r_s = -0,454$ ,  $p = 0,022$ , статистически значима. Найдена обратная зависимость средней силы между латентностью P1 справа и КРИНД  $r_s = -0,510$ ,  $p = 0,009$ , при поворотах головы вправо и  $r_s = -0,398$ ,  $p = 0,048$ , при поворотах головы влево, статистически значима. При этом установление у пациентов с мигренью удовлетворительного произвольного позного контроля в период субкомпенсации демонстрирует значимое влияние ВОР на минимизацию сенсорного конфликта и поддержание равновесия [11].

Таким образом, полученные результаты дополняют представления о клинической и патофизиологической сути взаимосвязи между мигренью и головокружением и нарушением СКУ, а также позволяют разработать механизм-направленные подходы к лечению вестибулярной дисфункции у пациентов с мигренью.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Zamergrad M. (2015) *Vozrastnye aspekty diagnostiki i lecheniya golovokruzheniya* [Age-related aspects of the diagnosis and treatment of vertigo]. Moskva: Gosudarstvennoe byudzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovaniya Pervyj Moskovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet im. I.M. Sechenova Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. (in Russian)
- Lempert T., Neuhauser H. (2009) Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol*, vol. 256, no 3, pp. 333–338.
- Tabeeva G.R., Yahno N.N. (2011) *Migren'* [Migraine] M.: GEOTAR (in Russian)
- (2013) Headache Classification Subcommittee of the IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, vol. 33(9), pp. 629–808.
- Marienko I., Lihachev S. (2019) Kompleksnyj podhod opredeleniya subklinicheskikh proyavlenij vestibulyarnoj disfunkcii pri migreni [An integrated approach to determination of the subclinical manifestations of vestibular dysfunction in migraine]. *Nevrologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*, vol. 9, no 3, pp. 337–344.
- Marienko I., Lihachev S., Pleshko I., Rovbut S., Mozhejko M. (2017) *Metod opredeleniya subklinicheskikh proyavlenij vestibulyarnoj disfunkcii pri migreni* [Method of determination of subclinical manifestations of vestibular dysfunction in migraine]: instrukcija № 129–1217: utv. 22.12.2017. Minsk. (in Russian)
- Tabeeva G., Azimova Yu., Zamergrad M. (2012) Sovremennaya koncepciya vestibulyarnoj migreni (diskussiya) [The modern concept of vestibular migraine (discussion)]. *Nevrologicheskij zhurnal*, no 2, pp. 45–53.
- Furman J.M., Balaban C.D., Jacob R.G., Marcus D.A. (2005) Migraine-anxiety related dizziness (MARD): A new disorder? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 76, pp. 1–8.
- King S., Wang J., Priesol A.J., Lewis R.F. (2014) Central Integration of Canal and Otolith Signals is Abnormal in Vestibular Migraine. *Front Neurol*, vol. 10, no 5, p. 233. doi: 10.3389/fneur.2014.00233. eCollection.
- Russo A. (2014) Abnormal thalamic function in patients with vestibular migraine. *Neurology*, vol. 82(23), pp. 2120–2126.
- Lihachev S. (1995) *Vestibulo-okulyarnye mekhanizmy mozga v klinike nekotoryh zabolevanij nervnoj sistemy (fiziologiya, patogenez, semiotika)* [Vestibulo-ocular mechanisms of the brain in the clinic of certain diseases of the nervous system (physiology, pathogenesis, semiotics)]. Minsk: Nil nevrologii, neirohirurgii i fizioterapii.

Поступила/Received: 23.09.2020

Контакты/Contacts: iramaryenko@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.033>  
УДК 616.831-009.7-036.12:616.857-036.12]-078.088.7

Костюк С.А.<sup>1</sup>, Полуян О.С.<sup>1</sup>, Марьенко И.П.<sup>2</sup>, Смирский М.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Kostiuk S.<sup>1</sup>, Poluyan O.<sup>1</sup>, Maryenko I.<sup>2</sup>, Simirski M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Молекулярно-генетические маркеры риска развития хронизации головной боли напряженного типа и мигрени

Molecular-Genetic Markers of the Risk of Development of Chronization of Tension Headache and Migraine

### Резюме

**Введение.** Хроническая головная боль напряженного типа и хроническая мигрень наиболее распространены среди населения работоспособного возраста и вызывают снижение продуктивности выполняемой работы, что приводит к дополнительным финансовым затратам. На сегодняшний день выделены гены-кандидаты, имеющие полиморфизмы и относящиеся к одной из физиологических или клеточных систем, нарушения работы которой могут потенцировать развитие данных заболеваний: гены, участвующие в синтезе, высвобождении и связывании нейромедиаторов (серотонин, дофамин) и нейропептидов (тахикинины).

**Цель.** Установить молекулярно-генетические критерии риска хронизации головной боли напряженного типа и мигрени.

**Материалы и методы.** Для выявления полиморфизмов указанных генов были разработаны специальные пары специфических олигонуклеотидных праймеров, оптимизированы состав амплификационной смеси и температурные профили реакции амплификации. Детекцию результатов по определению аллельных вариантов проводили методом горизонтального электрофореза с использованием маркера молекулярных масс. Определение генотипов полиморфных вариантов генов проводили с применением метода анализа кривых плавления продуктов ПЦР высокого разрешения.

**Результаты.** На основании проведенных молекулярно-генетических исследований установлено, что статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) достоверными факторами риска хронизации головной боли напряженного типа являются: выявление А-аллеля и АА-генотипа полиморфизма DBH3 гена дофамин-бета-гидроксилазы DBH; а также выявление G-аллеля и GG-генотипа полиморфизма Intron3SNP гена препратахикинина TAC1. Установлено, что статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) достоверными факторами риска хронизации мигрени являются: выявление А-аллеля, GA- и АА-генотипов полиморфизма G29A гена транспортера серотонина SLC6A4; а также выявление G-аллеля и GG-генотипа полиморфизма rs7793277 гена препратахикинина TAC1.



**Выводы.** Выявление в сыворотке крови указанных полиморфизмов генов дофамина и препротакинина увеличивает риск хронизации головной боли напряженного типа в 1,395–1,991 раза; риск хронизации мигрени – в 1,235–1,395 раза.

**Ключевые слова:** хроническая головная боль напряженного типа, хроническая мигрень, серотонин, дофамин, препротакинин, риск развития хронизации.

### Abstract

**Introduction.** Chronic tension-type headache and chronic migraine are most common in the working-age population. They cause the decrease of the productivity, which leads to additional financial costs. Today, there were identified the "candidate genes" that have polymorphisms and belong to one of the physiological or cellular systems, the disorders of which can potentiate the development of these diseases: the genes involved in the synthesis, release, and binding of neurotransmitters (serotonin, dopamine) and neuropeptides (substance P, neurokinin A). To identify the polymorphisms of these genes, the special pairs of specific oligonucleotide primers were developed, the composition of the amplification mixture and the temperature profiles of the amplification reaction were optimized.

**Purpose.** To establish the molecular genetic criteria of tension headache and migraine chronization risk.

**Materials and methods.** The detection of the results for determination of allelic variants was carried out with horizontal electrophoresis using the molecular weight marker. Determination of the genotypes of polymorphic variants of genes was carried out using high resolution melting analysis.

**Results.** On the base of the conducted molecular genetic studies, it was revealed that statistically significant ( $p < 0.05$ ) risk factors of tension headache chronization are the following: identification of the A-allele and AA-genotype of the DBH3 polymorphism of the dopamine-beta-hydroxylase gene DBH and identification of the G-allele and the GG-genotype of the Intron3SNP polymorphism of the preprotachykinin gene TAC1. It was revealed that statistically significant ( $p < 0.05$ ) risk factors of migraine chronization are the following: identification of the A-allele, GA- and AA-genotypes of the G29A polymorphism of the serotonin transporter gene SLC6A4, as well as identification of the G-allele and the GG-genotype of the rs7793277 polymorphism of the preprotachykinin gene TAC1

**Conclusions.** The detection of these polymorphisms of the dopamine and preprotachykinin genes in the blood serum increases the risk of tension headache chronization by 1.395–1.991 times, the risk of migraine chronization – by 1.235–1.395 times.

**Keywords:** chronic tension-type headache, chronic migraine, serotonin, dopamine, preprotachykinin, risk of development of chronization.

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Мигрень – одна из наиболее распространенных форм первичной головной боли, проявляющаяся приступами пульсирующей головной боли, чаще по гемитипу, сопровождающаяся в большинстве случаев тошнотой, иногда рвотой, плохой переносимостью яркого света (фотофобией) и громких звуков (фонофобией). Почти у трети пациентов приступ сопровождается преходящими неврологическими симптомами – мигренозной аурой. Диагностические критерии мигрени отражены в Международной классификации головной боли [1], согласно которой выделяют первичные, вторичные формы головной боли, а также

краниальные невралгии, центральные и первичные лицевые боли и другие головные боли.

Первичные головные боли включают в себя:

- мигрень, которая делится на типы: мигрень без ауры и мигрень с аурой;
- головную боль напряжения;
- пучковую (кластерную) головную боль и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии;
- другие первичные головные боли.

Согласно эпидемиологическим исследованиям мигренью страдает от 5 до 38% населения земного шара [2]. В 2000 г. мигрень была включена в список заболеваний, представляющих существенную проблему для человечества, что связано с ее широкой распространенностью, значительным влиянием на качество жизни пациентов и социально-экономическими последствиями [3].

Несмотря на то, что семейная отягощенность не входит в число диагностических критериев хронической головной боли напряженного типа и хронической мигрени, вклад генетических факторов в детерминацию патогенеза данных заболеваний весьма значимый [4, 5].

Наиболее весомым доказательством генетического происхождения хронической головной боли напряженного типа и хронической мигрени выступают молекулярно-генетические исследования: идентификация на хромосомах ряда генов и локусов, а также изучение ассоциаций генов-кандидатов с риском развития данных заболеваний [6].

В патогенезе хронической головной боли напряженного типа и хронической мигрени существенную роль играет нейромедиатор серотонин, который, с одной стороны, оказывает выраженное влияние на мозговые сосуды, с другой – участвует в проведении болевых импульсов [7–10]. Головная боль представляет собой наследственную чувствительность к определенным раздражителям или к циклическим изменениям в центральной нервной системе, что выражается в нейрососудистых реакциях. Мигрень возникает вследствие центрального нейрохимического дисбаланса, который включает в себя низкий уровень серотонина. Аномальная нейротрансмиссия серотонина запускает каскад событий, приводящих к головной боли и сопутствующим симптомам [11].

Дофамин – нейромедиатор, который также вовлечен в регуляцию кровообращения головного мозга, что подтверждает его участие в патологических механизмах возникновения хронической головной боли напряженного типа и хронической мигрени. Низкая концентрация дофамина в плазме крови приводит к гиперчувствительности соответствующих рецепторов, что является одним из патогенетических звеньев формирования заболевания [12–14].

Важную роль в развитии хронической головной боли напряженного типа и хронической мигрени играют такинины – одна из крупнейших групп нейрпептидов, имеющих сходную C-концевую последовательность Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub> [15]. Гены, кодирующие предшественников такининов, называются препротакининами. Нейрокинин А и субстанция Р, кодируемые геном человека TAC1, участвуют в сенсорной нейротрансмиссии [16] и регуляции центрального процесса – порога болевого воздействия [17].



## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании проведенных молекулярно-генетических исследований установить молекулярно-генетические факторы риска развития хронизации головной боли напряженного типа и мигрени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились пациенты с хронической головной болью напряженного типа и хронической мигренью. В качестве биологического материала для исследования использовали венозную кровь 40 пациентов с установленным диагнозом «хроническая головная боль напряженного типа» (группа 1) и 72 пациентов с установленным диагнозом «хроническая мигрень» (группа 2), находившихся на стационарном лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии». Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц. Возраст пациентов на момент обследования составил Me (25/75 процентиля): для группы 1 – 40,50 (31,00/46,00) года, для группы 2 – 40,00 (31,00/46,00) года, для контрольной группы – 41,00 (32,75/49,50) года. Распределение по полу в группах было следующим: в группе 1 соотношение женщины/мужчины составило 82,50% (n=33) / 18,50% (n=7), в группе 2 – 81,94% (n=59) / 18,06% (n=13), в контрольной группе – 80,00% (n=24) / 20,00% (n=6). Таким образом, группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Выделение ДНК из биологического материала проводили с использованием сорбции ДНК на поверхности мембраны специальной колонки (набор реагентов «АртДНК MiniSpin» («АртБиоТех», Республика Беларусь).

Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования (NanoDrop 1000, ThermoScientific, США), при этом определяли отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм (A260/280).

В качестве мишеней для дизайна специфических олигонуклеотидных праймеров выбраны: ген, кодирующий белок-переносчик серотонина (SLC6A4) (GenBank ID 6532), ген, кодирующий дофамин-бета-гидроксилазу (DBH) (GenBank ID 1621), а также ген, кодирующий препроатакинин (TAC1) (GenBank ID 6863).

Для выявления полиморфизмов 5-HTTLPR и G29A гена транспортера серотонина SLC6A4 использовали следующие пары специфических олигонуклеотидных праймеров:

S-1-F – 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3'  
S-1-R – 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACC-3' (для выявления 5-HTTLPR);  
S-2-F – 5'-CTCACAGCGTCAACACA-3'  
S-2-R – 5'-CTCACATCAACCCTGCTTAGG-3' (для выявления G29A).

Для выявления полиморфизмов DBH2 и DBH3 гена дофамин-бета-гидроксилазы DBH использовали следующие пары специфических олигонуклеотидных праймеров:

D-2-F – 5'-GCAAAAGTCAGGCACATGCACC-3'  
D-2-R – 5'-GTCAGCGAGATGGGGAGGTGGA-3' (для выявления DBH2);  
D-3-F – 5'-TCCTTCATGCCTGGAGCCCAGTGTCT-3'  
D-3-R – 5'-GACAGGAAAGGTAATGACATTGGCACAG-3' (для выявления DBH3).

Для выявления полиморфизмов rs7793277 и Intron3SNP гена препроатакинина TAC1 использовали следующие пары специфических олигонуклеотидных праймеров:

T-1-F – 5'-GCCCTCTCCAGGTTACAGACTGT-3'  
T-1-R – 5'-GCGGTACACTCTCCTGACCTGTC-3' (для выявления rs7793277);  
T-2-F – 5'-GTGCGATGAATTCAAGGAAACGAT-3'  
T-2-R – 5'-CAAGTGCATGTGGAAGAGGATTTT-3' (для выявления Intron3SNP).

Состав реакционной смеси для выявления полиморфизмов 5-HTTLPR и G29A гена транспортера серотонина SLC6A4: 1 мкл геномной ДНК (50 мкг/мкл), 0,4 мкл каждого праймера (5 мМ), 0,2 мкл Taq полимеразы (1 Ед/мкл), 5 мкл Master-Mix, 13,0 мкл DEPC; конечный объем – 20 мкл. Условия термоциклирования: 95 °С 3 мин. (горячий старт); 38 циклов – 95 °С 45 с. (денатурация), 63 °С 60 с. (отжиг), 72 °С 60 с. (элонгация); 72 °С 7 мин.

Состав реакционной смеси для выявления полиморфизмов DBH2 и DBH3 гена дофамин-бета-гидроксилазы DBH: 1 мкл геномной ДНК (20 мкг/мкл), 0,4 мкл каждого праймера (5 мМ), 0,2 мкл Taq полимеразы (5 Ед/мкл), 5 мкл Master-Mix, 13,0 мкл DEPC; конечный объем – 20 мкл. Условия термоциклирования: 94 °С 5 мин. (горячий старт); 40 циклов – 94 °С 30 с. (денатурация), 60 °С 30 с. (отжиг), 72 °С 30 с. (элонгация); 72 °С 2 мин.

Состав реакционной смеси для выявления полиморфизмов rs7793277 и Intron3SNP гена препроатакинина TAC1: 1 мкл геномной ДНК (50 мкг/мкл), 0,4 мкл каждого праймера (5 мМ), 0,2 мкл Taq полимеразы (1 Ед/мкл), 5 мкл Master-Mix, 13,0 мкл DEPC; конечный объем – 20 мкл. Условия термоциклирования: 95 °С 5 мин. (горячий старт); 40 циклов – 95 °С 45 с. (денатурация), 60 °С 30 с. (отжиг), 72 °С 30 с. (элонгация); 72 °С 5 мин.

Детекцию результатов по определению аллельных вариантов проводили методом горизонтального электрофореза с использованием маркера молекулярных масс.

Определение генотипов (установление спектров гомо- и гетерозигот) полиморфных вариантов генов проводили с применением метода анализа кривых плавления продуктов ПЦР высокого разрешения (high resolution melting analysis – HRM-анализ) с использованием интеркалирующего красителя EvaGreen. В пробирки вносили: 10 мкл SsoFast EvaGreen, 2 мкл прямого праймера, 2 мкл обратного праймера, 6 мкл выделенной ДНК. Общий объем пробы составил 20 мкл. Пробу помещали в амплификатор. Программировали прибор по следующей программе: 98 °С – 3 мин. (активация фермента); 40 циклов 98 °С – 5 с. (денатурация), 55 °С – 5 с. (отжиг/элонгация). Снятие кривых плавления, представляющее собой повышение температуры от 75 °С до 95 °С с регистрацией интенсивности флуоресценции, проводили с шагом 0,5 °С (5 с. на шаг).

Все количественные данные имели непараметрическое распределение (проверка на нормальность проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова) и представлены в виде значений медианы и квартилей (Me (Q25/75)). Для характеристики частоты изучаемых признаков использовали абсолютные и относительные (%) показатели. Для относительных показателей определяли 95% доверительный интервал (ДИ). Для определения степени сопряженности исследуемых



факторов с риском развития заболевания использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят уровень  $p < 0,05$ . Для сравнения исследуемых групп по частоте выявления факторов риска развития заболевания использовали расчет отношения шансов со сведением данных в таблицу 2x2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учет данных проведенных молекулярно-генетических исследований по распределению аллельных вариантов, а также по определению генотипного профиля 5-HTTLPR и G29A гена транспортера серотонина SLC6A4 проводили с учетом групп исследования (табл. 1).

При анализе генетической структуры пациентов с хронической головной болью напряженного типа и хронической мигренью было выявлено распределение генотипов, характерное для европеоидной популяции: частота встречаемости S-аллеля полиморфизма 5-HTTLPR составляет 0,32, частота генотипов соответствует LL – 0,47, SS – 0,15, LS – 0,38. По нашим данным, генотипный профиль пациентов с хронической головной болью напряженного типа и хронической мигренью

характеризовался следующими показателями: LL – 0,47 и 0,58; SS – 0,18 и 0,11; LS – 0,35 и 0,31 соответственно. Частота S-аллеля была 0,5 и 0,26 соответственно. При анализе аллельного и генотипного профиля пациентов контрольной группы не было выявлено статистически значимых достоверных различий ( $p > 0,05$ ) в распределении по сравнению с основной группой пациентов, а также по сравнению с популяционными данными.

В ходе проведенных молекулярно-генетических исследований по определению аллелей и генотипов полиморфизма G29A было установлено, что выявление A-аллеля (и, соответственно, генотипов AA и GA) характерно для пациентов с хронической мигренью: частота встречаемости A-аллеля в группе 1 составила 0,06, в группе 2 – 0,19, в контрольной группе – 0,03. Генотипный профиль характеризовался следующим распределением: в группе 1 GG – 0,88, GA – 0,12; в группе 2 GG – 0,74, GA – 0,15; в контрольной группе GG – 0,93, GA – 0,07. В группе 2 пациентов с хронической мигренью генотипный профиль характеризовался наличием AA генотипа, который выявлялся у 8 пациентов (частота встречаемости AA составила 0,11). На основании указанного факта нами было выдвинуто предположение о возможном влиянии A-аллеля и, соответственно, AA и GA генотипов полиморфизма G29A на риск развития хронизации мигрени.

Анализ значимости различий по частоте встречаемости признаков оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  в таблице сопряженности 2x2. Относительный риск развития хронической мигрени при выявлении A-аллеля составил  $OR=1,393$  (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,206–1,608),  $p < 0,05$ ; при выявлении GA-генотипа относительный риск развития хронизации заболевания составил  $OR=1,235$  (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 0,941–1,619),  $p < 0,05$ ; выявление AA-генотипа является абсолютным критерием риска развития хронизации мигрени.

Критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса составил для A-аллеля 7,039 при  $p < 0,05$ , что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Отношение шансов для развития хронизации мигрени составило 6,692 (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,538–29,119) при  $p < 0,05$ .

Таким образом, лабораторным критерием риска развития хронизации мигрени является выявление A-аллеля, а также GA- и AA-генотипов полиморфизма G29A гена транспортера серотонина SLC6A4.

Учет данных проведенных молекулярно-генетических исследований по распределению аллельных вариантов, а также по определению генотипного профиля DBH2 и DBH3 гена дофамин-бета-гидроксилазы DBH проводили с учетом групп исследования (табл. 2).

Частота аллелей и генотипов по полиморфным локусам DBH2 не отличалась от среднепопуляционных, отклонений от равновесия Харди – Вайнберга не выявлено. Частота встречаемости Del-аллеля полиморфизма DBH2 в группах пациентов с хронической головной болью напряженного типа и хронической мигренью составила 0,49 и 0,42, частота выявления Ins-аллеля – 0,51 и 0,58 соответственно; частота выявления генотипов в исследуемых группах составила del/del – 0,25 и 0,25, ins/ins – 0,27 и 0,42, del/ins – 0,48 и 0,33 соответственно. В группе контроля частота выявления Del- и Ins-аллелей составила 0,43 и 0,57 соответственно; частота генотипов – del/del – 0,17, ins/ins – 0,53, del/ins – 0,30.

Таблица 1  
Распределение аллельных вариантов и генотипов гена транспортера серотонина SLC6A4 в зависимости от группы исследования

Полиморфизм	Аллель/ Генотип	Группа 1 (n=40)		Группа 2 (n=72)		Контроль (n=30)	
		n	%	n	%	n	%
5-HTTLPR	L	52	65,00	106	73,61	42	70,00
	S	28	35,00	38	26,39	18	30,00
	LL	19	47,50	42	58,33	15	50,00
	SS	7	17,50	8	11,11	3	10,00
	LS	14	35,00	22	30,56	12	40,00
G29A	G	75	93,75	117	81,25	58	96,67
	A	5	6,25	27	18,75	2	3,33
	GG	35	87,50	53	73,61	28	93,33
	AA	–	–	8	11,11	–	–
	GA	5	12,50	11	15,28	2	6,67

Table 1  
Distribution of allelic variants and genotypes of the serotonin transporter gene SLC6A4 depending on the study group

Polymorphism	Allele / Genotype	Group 1 (n=40)		Group 2 (n=72)		Control (n=30)	
		n	%	n	%	n	%
5-HTTLPR	L	52	65.00	106	73.61	42	70.00
	S	28	35.00	38	26.39	18	30.00
	LL	19	47.50	42	58.33	15	50.00
	SS	7	17.50	8	11.11	3	10.00
	LS	14	35.00	22	30.56	12	40.00
G29A	G	75	93.75	117	81.25	58	96.67
	A	5	6.25	27	18.75	2	3.33
	GG	35	87.50	53	73.61	28	93.33
	AA	–	–	8	11.11	–	–
	GA	5	12.50	11	15.28	2	6.67





**Таблица 2**  
Распределение аллельных вариантов и генотипов гена дофамин-бета-гидроксилазы DBH в зависимости от группы исследования

Полиморфизм	Аллель/Генотип	Группа 1 (n=40)		Группа 2 (n=72)		Контроль (n=30)	
		n	%	n	%	n	%
DBH2	Del	39	48,75	60	41,67	26	43,33
	Ins	41	51,25	84	58,33	34	56,67
	del/del	10	25,00	18	25,00	5	16,67
	ins/ins	11	27,50	30	41,67	9	30,00
	del/ins	19	47,50	24	33,33	16	53,33
DBH3	G	25	31,25	69	47,92	31	51,67
	A	55	68,75	75	52,08	29	48,33
	GG	7	17,50	15	20,83	14	23,33
	AA	22	55,00	18	25,00	12	20,00
	GA	11	27,50	39	54,17	34	56,67

**Table 2**  
Distribution of allelic variants and genotypes of the dopamine beta-hydroxylase gene DBH depending on the study group

Polymorphism	Allele / Genotype	Group 1 (n=40)		Group 2 (n=72)		Control (n=30)	
		n	%	n	%	n	%
DBH2	Del	39	48.75	60	41.67	26	43.33
	Ins	41	51.25	84	58.33	34	56.67
	del/del	10	25.00	18	25.00	5	16.67
	ins/ins	11	27.50	30	41.67	9	30.00
	del/ins	19	47.50	24	33.33	16	53.33
DBH3	G	25	31.25	69	47.92	31	51.67
	A	55	68.75	75	52.08	29	48.33
	GG	7	17.50	15	20.83	14	23.33
	AA	22	55.00	18	25.00	12	20.00
	GA	11	27.50	39	54.17	34	56.67

На основании проведенных исследований нами было установлено, что частота встречаемости А-аллеля DBH3 в биологическом материале пациентов с хронической головной болью напряженного типа составила 0,68 против 0,52 в группе пациентов с хронической мигренью и 0,48 в контрольной группе. Также обращает на себя внимание увеличение частоты выявления АА-генотипа DBH3 в данной группе: 0,55 против 0,25 в группе 2 и 0,20 в контрольной группе. На основании указанного факта нами было выдвинуто предположение о возможном влиянии А-аллеля и АА-генотипа полиморфизма DBH3 на риск развития хронизации головной боли напряженного типа.

Анализ значимости различий по частоте встречаемости признаков оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  в таблице сопряженности 2x2. Относительный риск развития хронизации головной боли напряженного типа при выявлении А-аллеля составил  $OR=1,467$  (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,054–2,041),  $p<0,05$ ; при выявлении АА-генотипа относительный риск составил  $OR=1,823$  (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,230–2,733),  $p<0,05$ .

Критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса составил для А-аллеля 5,135 при  $p<0,05$ , что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Отношение шансов для развития хронизации головной боли напряженного типа при выявлении А-аллеля составило 2,325 (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,176–4,702) при  $p<0,05$ ; при выявлении АА-генотипа – 4,889 (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,644–14,543) при  $p<0,05$ .

Таким образом, лабораторным критерием риска развития хронизации головной боли напряженного типа является выявление А-аллеля, а также АА-генотипа полиморфизма DBH3 гена дофамин-бета-гидроксилазы DBH.

Учет данных проведенных молекулярно-генетических исследований по распределению аллельных вариантов, а также по определению генотипного профиля rs7793277 и Intron3SNP гена препротакинина TAC1 проводили с учетом групп исследования (табл. 3).

На основании проведенных молекулярно-генетических исследований установлено увеличение частоты выявления G-аллеля rs7793277 в биологическом материале пациентов с хронической мигренью – она составила 0,85, тогда как в группе пациентов с хронической головной болью напряженного типа и в контрольной группе – 0,70. Аналогичная

**Таблица 3**  
Распределение аллельных вариантов и генотипов гена препротакинина TAC1 в зависимости от группы исследования

Полиморфизм	Аллель/Генотип	Группа 1 (n=40)		Группа 2 (n=72)		Контроль (n=30)	
		n	%	n	%	n	%
rs7793277	G	56	70,00	122	84,72	42	70,00
	C	24	30,00	22	15,28	18	30,00
	GG	27	67,50	53	73,61	15	50,00
	CC	11	27,50	3	4,17	3	10,00
	GC	2	5,00	16	22,22	12	40,00
	Intron3SNP	G	70	87,50	94	65,28	39
	C	10	12,50	50	34,72	21	35,00
	GG	32	80,00	30	41,67	13	43,33
	CC	2	5,00	8	11,11	4	13,34
	GC	6	15,00	34	47,22	13	43,33

**Table 3**  
Distribution of allelic variants and genotypes of the preprotachykinin gene TAC1 depending on the study group

Polymorphism	Allele / Genotype	Group 1 (n=40)		Group 2 (n=72)		Control (n=30)	
		n	%	n	%	n	%
rs7793277	G	56	70.00	122	84.72	42	70.00
	C	24	30.00	22	15.28	18	30.00
	GG	27	67.50	53	73.61	15	50.00
	CC	11	27.50	3	4.17	3	10.00
	GC	2	5.00	16	22.22	12	40.00
	Intron3SNP	G	70	87.50	94	65.28	39
	C	10	12.50	50	34.72	21	35.00
	GG	32	80.00	30	41.67	13	43.33
	CC	2	5.00	8	11.11	4	13.34
	GC	6	15.00	34	47.22	13	43.33



тенденция была установлена и для GG-генотипа rs7793277 – в группе пациентов с хронической мигренью она составила 0,74, тогда как в группе пациентов с хронической головной болью и контрольной группе 0,68 и 0,50 соответственно. На основании полученных данных нами было выдвинуто предположение о возможном влиянии G-аллеля и GG-генотипа на риск развития хронизации мигрени.

Анализ значимости различий по частоте встречаемости признаков оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  в таблице сопряженности 2x2. Относительный риск развития хронизации мигрени при выявлении G-аллеля составил OR=1,353 (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,008–1,815),  $p<0,05$ ; при выявлении GG-генотипа относительный риск развития хронизации заболевания составил OR=1,395 (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,008–1,929),  $p<0,05$ .

Критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса составил для G-аллеля 4,927 при  $p<0,05$ , что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Отношение шансов для развития хронизации мигрени при выявлении G-аллеля составило 2,377 (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,164–4,857) при  $p<0,05$ ; при выявлении GG-генотипа – 2,789 (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,149–6,773) при  $p<0,05$ .

Таким образом, лабораторным критерием риска развития хронизации мигрени является выявление G-аллеля, а также GG-генотипа полиморфизма rs7793277 гена препротакинина TAC1.

В биологическом материале пациентов с хронической головной болью напряженного типа было выявлено статистически значимое достоверное увеличение частоты выявления G-аллеля Intron3SNP – 0,88 против 0,65 при хронической мигрени и в группе контроля; а также увеличение частоты выявления GG-генотипа Intron3SNP – 0,80 при хронической головной боли напряженного типа, против 0,42 и 0,43 при хронической мигрени и в контрольной группе соответственно. На основании полученных данных нами было выдвинуто предположение о возможном влиянии G-аллеля и GG-генотипа на риск развития хронизации головной боли напряженного типа.

Анализ значимости различий по частоте встречаемости признаков оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  в таблице сопряженности 2x2. Относительный риск развития хронизации головной боли напряженного типа при выявлении G-аллеля составил OR=1,991 (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,008–1,815),  $p<0,05$ ; при выявлении GG-генотипа относительный риск развития хронизации заболевания составил OR=1,395 (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,008–1,929),  $p<0,05$ .

Критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса составил для G-аллеля 4,927 при  $p<0,05$ , что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Отношение шансов для развития хронизации головной боли напряженного типа при выявлении G-аллеля составило 1,991 (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,173–3,379) при  $p<0,05$ ; при выявлении GG-генотипа – 2,222 (нижняя и верхняя границы 95% ДИ 1,218–4,053) при  $p<0,05$ .

Таким образом, лабораторным критерием риска развития хронизации головной боли напряженного типа является выявление G-аллеля, а также GG-генотипа полиморфизма Intron3SNP гена препротакинина TAC1.

## ■ Выводы

1. Установлены молекулярно-генетические факторы риска развития хронизации головной боли напряженного типа: выявление A-аллеля, а также AA-генотипа полиморфизма DBH3 гена дофамин-бета-гидроксилазы DBH увеличивает вероятность развития хронизации заболевания в 1,467 и 1,823 раза соответственно; выявление G-аллеля, а также GG-генотипа полиморфизма Intron3SNP гена препротакинина TAC1 увеличивает вероятность развития хронизации заболевания в 1,991 и 1,395 раза соответственно.
2. Установлены молекулярно-генетические факторы риска развития хронизации мигрени: выявление A-аллеля, а также GA-генотипа полиморфизма G29A гена транспортера серотонина SLC6A4 увеличивает вероятность развития хронизации заболевания в 1,393 и 1,235 раза соответственно, а выявление AA-генотипа является абсолютным фактором риска развития хронизации заболевания; выявление G-аллеля, а также GG-генотипа полиморфизма rs7793277 гена препротакинина TAC1 увеличивает вероятность развития хронизации заболевания в 1,353 и 1,395 раза соответственно.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. (2003) *Mezhdunarodnaya klassifikaciya golovnoj boli, 2-oe izdanie. Mezhdunarodnoe obshchestvo golovnoj boli. Per. s angl. Osipovoj V. Voznesenskoy T.* (International classification of headache, 2<sup>nd</sup> edition. International Headache Society. Translation from English by Osipova V. Voznesenskaya T.). Izd. A.O. "Gedeon Rihter", 326 p. (in Russian).
2. Albers L., Straube A., Landgraf M.N. (2015) Migraine and tension type headache in adolescents at grammar school in Germany – burden of disease and health care utilization. *J Headache Pain*, vol. 16, p. 534. doi: 10.1186/s10194-015-0534-4.
3. Menken M., Munsat T.L., Toole J.F. (2000) The global burden of disease study. Implications for neurology. *Arch. Neurol.*, vol. 57, pp. 418–420.
4. Merikangas K.L. (1996) Genetics of migraine and other headache. *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 9, pp. 202–205.
5. Russel M.B., Olesen J. (1995) Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*, vol. 311, pp. 541–544.
6. Vries B., Frants R.R., Ferrari M.D. (2009) Molecular genetics of migraine. *Hum. Genet.*, vol. 126, pp. 115–132.
7. Borroni B., Brambilla C., Liberini P. (2005) Functional serotonin 5-HTTLPR polymorphism is a risk factor for migraine with aura. *J. Headache Pain*, vol. 6, pp. 182–184.
8. Di Giacomo V., Ferrante C., Ronci M. (2019) Multiple pharmacological and toxicological investigations on Tanacetum parthenium and Salix alba extracts: Focus on potential application as anti-migraine agents. *Food Chem Toxicol.*, vol. 133, p. 110783. doi: 10.1016/j.fct.2019.110783.
9. Hamel E. (2007) Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*, vol. 27 (11), pp. 1293–1300.
10. Gellynck E., Heynink K., Andressen K.W. (2013) The serotonin 5-HT7 receptors: two decades of research. *Exp Brain Res*, vol. 230 (4), pp. 555–568.
11. Hannon E., Weedon M., Bray N. (2017) Pleiotropic Effects of Trait-Associated Genetic Variation on DNA Methylation: Utility for Refining GWAS Loci. *Am J Hum Genet.*, vol. 100 (6), pp. 954–959.
12. Cherchi A., Stochino E., Piccardi M.P., Zompo M. (2001) Role of dopaminergic system in migraine. *J Headache Pain*, vol. 2 (Suppl. 1), pp. 47–49.
13. Sicuteri F. (1977) Dopamine, the second putative protagonist in headache. *Headache*, vol. 17 (3), pp. 129–131.
14. Mascia A., Afra J., Schoenen J. (1998) Dopamine and migraine: a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological, and therapeutic data. *Cephalalgia*, vol. 18 (4), pp. 174–182.
15. Pennefather J.N., Lecci A., Candenas M.L. (2004) Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci.*, vol. 74, pp. 1445–1463.
16. Kostyk S., Kowall N.W., Hauser S.L. (1989) Substance P immunoreactive astrocytes are present in multiple sclerosis plaques. *Brain Res.*, vol. 504 (2), pp. 284–288.
17. Palma C., Minghetti L., Astolfi M. (1997) Functional characterization of substance P receptors on culture human spinal cord astrocytes: synergism of substance P with cytokines in inducing interleukin-6 and prostaglandin-E2 production. *Glia*, vol. 21, pp. 183–193.

Поступила/Received: 18.09.2020

Контакты/Contacts: s.kostiuk@mail.ru, olga.poluyan@mail.ru, iramaryenko@gmail.com, simirski@mail.ru



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.034>  
УДК 616.441-006-091

Забродская Ю.М.<sup>1,2</sup>, Жукова Т.В.<sup>4</sup>, Смянович А.Ф.<sup>3</sup>, Рябцева С.Н.<sup>5</sup>, Гаджиев К.В.<sup>2</sup>, Скитева Е.Н.<sup>1</sup>, Потемкина Е.Г.<sup>1</sup>, Воробьева О.М.<sup>1</sup>, Ситовская Д.А.<sup>1</sup>, Дедковский А.А.<sup>4</sup>, Зрелов А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

<sup>4</sup> Международный университет «МИТСО», Минск, Беларусь

<sup>5</sup> Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Zabrodskaya Yu.<sup>1,2</sup>, Zhukova T.<sup>4</sup>, Smeyanovich A.<sup>3</sup>, Ryabtseva S.<sup>5</sup>, Gadzhiev K.<sup>2</sup>, Skiteva E.<sup>1</sup>, Potemkina E.<sup>1</sup>, Vorobyova O.<sup>1</sup>, Sitovskaya D.<sup>1</sup>, Dedkovskii A.<sup>4</sup>, Zrellov A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Polenov Neurosurgical Research Institute – a branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

<sup>4</sup> MITSO International University, Minsk, Belarus

<sup>5</sup> Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

## Патоморфологические проявления перитуморозного воспаления при опухолях головного мозга

### Pathomorphological Manifestations of Peritumorous Inflammation in Brain Tumors

#### Резюме

**Введение.** Постоянный интерес к перитуморозной зоне (ПЗ) опухолей головного мозга (ГМ) обусловлен необходимостью определения объема оперативного вмешательства, оценки радикальности удаления опухоли для прогноза исходов комбинированного (хирургического и лучевого) лечения, значением в развитии послеоперационных осложнений, сложностью интерпретации данных МРТ и неврологической симптоматики.

**Цель.** Оценить характер структурных изменений и особенности патоморфологических проявлений перитуморозного воспаления при опухолях головного мозга.

**Материалы и методы.** У 11 умерших в возрасте от 18 до 63 лет с нейроонкологическими заболеваниями проведено комплексное исследование макропрепаратов ГМ (гематоксилин-эозин) с использованием посмертной МРТ.

**Результаты.** Выявлено:

1. Проявления альтерации в виде дистрофических изменений и некроза клеток, демиелинизации и повреждения нервных волокон.
2. Гипергидратация сложного генеза – отчасти ее можно рассматривать как вазогенный отек, связанный с потерей липидов при демиелинизации, отчасти как вазогенные и цитотоксические расстройства, связанные с распадом опухоли, а также возможной вирусной контаминацией и пр.

Морфологически отек проявляется редификацией (разряжением) белого вещества с развитием спонгиозных структур и формированием микрокист ( $36,7 \pm 6,0$  шт/мм<sup>2</sup>, в фоновом белом веществе –  $1,9 \pm 0,6$  шт/мм<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ).

3. Гиперплазия и реактивные изменения глиальных элементов. Появление дренажных форм олигодендроглии, гидропический некроз клеток. Астроциты в ПЗ увеличены в размере, часть их трансформируется в тучные за счет накопления промежуточных филаментов (глиального фибриллярного кислого белка и виментина).

4. Реакция со стороны местной фагоцитарной системы – с увеличением числа микроглиоцитов, их превращением в зернистые шары и скоплением вокруг сосудов.

5. Реакция со стороны сосудов с образованием так называемых конволютов, своеобразных «многоствольчатых» образований. Конволюты капилляров обнаруживаются вокруг злокачественных опухолей с пролиферирующим эндотелием. Вещества могут пересекать гематоэнцефалический барьер главным образом по двум механизмам: между эндотелиальными клетками парацеллюлярным транспортом или трансклеточным через мембрану и цитоплазму эндотелиальной клетки. Таким образом, сосуды в перифокальной зоне представляют собой своеобразный фагоцитарный фильтр, через который проходят фильтрацию продукты демиелинизации, обмена и распада опухоли.

6. Единичные блуждающие элементы мезенхимного происхождения, встречающиеся в ПЗ, говорят об известной степени автономности мозга, находящейся по другую сторону гематоэнцефалического барьера.

**Заключение.** Вокруг опухолей головного мозга развивается демаркационное хроническое асептическое продуктивное воспаление, которое проявляется гипергидратацией, демиелинизацией нервных волокон, гиперплазией макро- и микроглии; усилением олигодендроглиальных реакций с появлением дренажных форм, появление тучных форм астроцитов микроглия трансформируется в макрофагальные формы. Одновременно происходит пролиферация капилляров в ПЗ с оттоком продуктов распада опухоли и формированием сосудистых конволютов. Указанные явления свидетельствуют о резком усилении дренажной функции в перитуморозной зоне с элиминацией продуктов распада. Изучение перитуморозного энцефалита открывает возможность новых подходов в ведении и прогнозировании течения опухолей головного мозга, выбора нужной тактики медикаментозного и хирургического лечения.

**Ключевые слова:** опухоли мозга, перитуморозная зона, перитуморозный отек, воспаление, перитуморозный энцефалит, глиоз, патоморфология, посмертное МРТ.

#### Abstract

**Introduction.** The constant interest in the peritumorous zone (PZ) of brain tumors (GM) is caused by the need to determine the volume of surgery, assess the radicalism of tumor resection to predict the outcomes of combined (surgical and radiation) treatment, the importance in the development of postoperative complications, the complexity of interpretation of MRI data and neurological symptoms.

**Purpose.** To assess the nature of structural changes and features of the pathomorphological manifestations of peritumorous inflammation in brain tumors.

**Materials and methods.** In 11 deceased patients aged from 18 to 63 years with neuro-oncological diseases, a comprehensive study of the GM macro-preparations (hematoxylin-eosin) using postmortem MRI was carried out.

**Results.** There was revealed the following:

1. Manifestations of alteration in the form of degenerative changes and cell necrosis, demyelination and damage to nerve fibers.
2. Overhydration of complex genesis – partly it can be considered as vacate edema associated with lipid loss during demyelination, partly it is vasogenic and cytotoxic disorders associated



with tumor breakdown, as well as possible viral contamination, etc. Morphologically, edema is manifested by the rarification (discharge) of the white matter with the development of spongioform structures and formation of microcysts ( $36.7 \pm 6.0$  pieces/mm<sup>2</sup>, in the background white matter –  $1.9 \pm 0.6$  pieces/mm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ).

3. Hyperplasia and reactive changes in glial elements (table). The appearance of drainage forms of oligodendroglia, hydropic cell necrosis. The astrocytes in the PZ are increased in size; some of them are transformed into obese ones due to accumulation of intermediate filaments (glial fibrillar acidic protein and vimentin).
4. Reaction from the local phagocytic system with the increase of the number of microgliaocytes (see table), their transformation into granular balls, and accumulation around the vessels.
5. Reaction from the side of the vessels with formation of the so-called convolutes, a kind of "multi-stem" formations. Capillary convolutions are found around malignant tumors with proliferating endothelium. The substances can cross the blood-brain barrier mainly by two mechanisms: between endothelial cells by paracellular transport or transcellular transport through the membrane and cytoplasm of the endothelial cell. Thus, the vessels in the perifocal zone are a kind of phagocytic filter, through which the products of demyelination, metabolism and tumor decay pass through filtration.
6. Single vague elements of mesenchymal origin, found in the PZ, indicate a certain degree of brain autonomy, located on the other side of the blood-brain barrier.

**Conclusion.** Around brain tumors, the demarcation chronic aseptic productive inflammation develops, which is manifested by hyperhydration, demyelination of nerve fibers, hyperplasia of macro- and microglia; intensification of oligodendroglial reactions with the appearance of drainage forms, the appearance of obese forms of astrocytes, microglia are transformed into macrophage forms. At the same time, the proliferation of capillaries in the RP occurs with the outflow of tumor decay products and the formation of vascular convolutes. These phenomena indicate a sharp increase of the drainage function in the peritumorous zone with the elimination of decay products. The study of peritumorous encephalitis opens up the possibility of new approaches in the management and prognosis of the course of brain tumors, the choice of the necessary tactics of drug therapy and surgical treatment.

**Keywords:** brain tumors, peritumorous zone, peritumorous edema, inflammation, peritumorous encephalitis, gliosis, pathomorphology, postmortem MRI.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Постоянный интерес к перитуморозной зоне (ПЗ) опухолей головного мозга (ГМ) обусловлен необходимостью определения объема оперативного вмешательства, оценки радикальности удаления опухоли для прогноза исходов комбинированного (хирургического и лучевого) лечения, значением в развитии послеоперационных осложнений, сложностью интерпретации данных МРТ и неврологической симптоматики [1–3]. Большая часть исследований ПЗ направлены на решение задач по определению глубины инвазии опухолевых клеток для диагностики и оценки биологического потенциала новообразования [4, 5].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) в веществе головного мозга вокруг злокачественных внутримозговых новообразований обнаруживается область повышенного магнитно-резонансного (МР) сигнала на T2 ВИ, которую принято рассматривать как проявление вазогенного отека, связанного с нарушением гематоэнцефалического барьера [6, 7].

Вокруг новообразований ГМ различного гистогенеза выявляют инфильтрацию опухолевыми клетками за границами видимого очага. Поскольку хирургическая резекция новообразования занимает центральное место в лечении опухолей ГМ, четкое понимание характера процессов в ПЗ и реакции опухоли на лечение жизненно важно [8, 9]. Известно, что хирургическое вмешательство может провоцировать прогрессирование онкологического процесса в оставшихся в операционной ране опухолевых клетках, которые включают повышенную пролиферацию, а также усиление инвазии [10].

К настоящему времени накопилось множество фактов того, что отек имеет не главенствующее значение в патогенезе тех изменений, которые обнаружены в ПЗ. В ряде работ было показано, что вокруг опухолей наряду с опухолевой инвазией развивается воспалительная реакция [11, 12].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить характер структурных изменений и особенности патоморфологических проявлений перитуморозного воспаления при опухолях головного мозга.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 11 умерших в возрасте от 18 до 63 лет с нейроонкологическими заболеваниями проведено комплексное исследование макропрепаратов ГМ с использованием посмертной МРТ [13]. Группу составили 6 наблюдений с глиобластомой, 3 – с анапластической астроцитомой, 1 – наблюдение с анапластическими олигоастроцитомой и 1 – с нейрцитомой супратенториальной локализации. Аутопсию производили позднее 24 ч после смерти. ГМ фиксировали в растворе нейтрального формалина нарастающей концентрации от 5 до 10% в течение месяца. Предварительно в сосуды мозга и в желудочковую систему через отверстие Мажанди вводили 5%-ный раствор нейтрального формалина. Через месяц проводили МРТ фиксированного ГМ.

Исследование осуществляли на МР-томографе «Signa Infinity» фирмы General Electric (1,5 Тесла) с использованием головной катушки. Первым этапом получали ориентировочные изображения (программа Localise), затем – серию изображений, с толщиной среза 2 мм в аксиальной плоскости (в режимах aT2 FSE 2 mm, a1R 1200 2 mm, aT1SE 2 mm). Ориентация срезов осуществлялась относительно линии, соединяющей переднюю и заднюю спайки ГМ. Остальные срезы располагались параллельно данной линии. Затем изготавливались анатомические горизонтальные срезы толщиной 5 мм параллельно межкомиссуральной плоскости.

Во всех случаях вокруг новообразований регистрировалась зона гиперинтенсивного сигнала на T2 ВИ. На макропрепарате ПЗ было представлено неизменное белое вещество мозга или отмечались небольшая дряблость и побледнение ткани. После сопоставления МР-срезов с идентичными анатомическими срезами производился прицельный забор образцов на разном расстоянии от опухоли в количестве от 3 до 7 в зависимости от распространенности изменений в ПЗ, соответствующих зоне гиперинтенсивного МР-сигнала.



Проводка производилась по стандартной методике с заливкой в парафин. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином по методам Шпильмейера и Ниссля. При гистологической оценке ПЗ были исключены образцы с признаками опухолевой инвазии. Производился подсчет клеток на единицу площади в 10 полях зрения на увеличениях 100 и 200 в зоне, соответствующей измененному МР-сигналу, и в фоновом веществе. При количественной оценке использовалась программа обеспечения анализа изображений Image Scope, Color версия Lite S, M. Статистический анализ производился с помощью программы Statistica 10.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При МРТ вокруг опухолей различной гистоструктуры как прижизненно, так и посмертно определялась зона гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ и ИП FLAIR с нечеткими контурами. Гиперинтенсивный сигнал перифокальной зоны ограничивался корой, повторяя ее очертания. Объем зон значительно варьировал от минимального до затрагивающего 1–2 доли.

На анатомических срезах зона гиперинтенсивного МР-сигнала макроскопически представляла собой неизменное белое вещество мозга или отмечались небольшая дряблость и побледнение ткани.

Прицельное микроскопическое исследование выявило в этих зонах структурные изменения вещества мозга.

Нами установлено, что изменения в белом веществе ПЗ вокруг новообразований ГМ не укладываются только в понятие «отек», как принято считать. Они более сложны и включают повреждение мозга с реактивными изменениями, в комплексе которых отек является лишь одной из составных частей. Если отбросить наличие инфильтрации опухолевыми клетками окружающей ткани мозга, факультативные вторичные дистрофические изменения сосудов и клеточных элементов вокруг новообразований, мы обнаруживаем все гистологические признаки воспаления, характеризующиеся органоспецифическими особенностями.

Перечислим изменения в белом веществе, обнаруживаемые в перитуморозной зоне, соответствующей гиперинтенсивному МР-сигналу в режиме T2 ВИ:

1. Проявления альтерации в виде дистрофических изменений и некроза клеток, демиелинизации и повреждения нервных волокон.
2. Гипергидратация сложного генеза – отчасти ее можно рассматривать как вазогенный отек [14], связанный с потерей липидов при демиелинизации, отчасти как вазогенные и цитотоксические расстройства, связанные с распадом опухоли, а также возможной вирусной контаминацией и пр. [15].

Морфологически отек проявляется rareфикацией (разряжением) белого вещества с развитием спонгиозных структур и формированием микрокист ( $36,7 \pm 6,0$  шт/мм<sup>2</sup>, в фоновом белом веществе –  $1,9 \pm 0,6$  шт/мм<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ).

3. Гиперплазия и реактивные изменения глиальных элементов (см. таблицу). Появление дренажных форм олигодендроглии, гидропический некроз клеток. Астроциты в ПЗ увеличены в размере, часть их трансформируется в тучные за счет накопления промежуточных филаментов (глиального фибриллярного кислого белка и виментина).

4. Реакция со стороны местной фагоцитарной системы – с увеличением числа микроглиоцитов (см. таблицу), их превращением в зернистые шары и скоплением вокруг сосудов.
5. Реакция со стороны сосудов с образованием так называемых конволютов, своеобразных «многоствольчатых» образований. Конволюты капилляров обнаруживаются вокруг злокачественных опухолей с пролиферирующим эндотелием. Вещества могут пересекать гематоэнцефалический барьер главным образом по двум механизмам: между эндотелиальными клетками парацеллюлярным транспортом или трансцеллюлярным через мембрану и цитоплазму эндотелиальной клетки [16]. Таким образом, сосуды в перифокальной зоне представляют собой своеобразный фагоцитарный фильтр, через который проходят фильтрацию продукты демиелинизации, обмена и распада опухоли.
6. Единичные блуждающие элементы мезенхимного происхождения, встречающиеся в ПЗ, говорят об известной степени автономности мозга, находящейся по другую сторону гематоэнцефалического барьера [17, 18].

Активация провоспалительных цитокинов, таких как IL-12, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , зависит от взаимодействия TLR со своими лигандами. Тогда как клетки микроглии являются основными TLR-экспрессирующими клетками в ЦНС. Происходит активация MAP-каскада и NF- $\kappa$ B-каскада. Каждый провоспалительный цитокин способен лимитировать опухолевый рост. Однако при достаточной экспрессии TLR в M2-поляризованной микроглии функциональная активность цитокинов минимальна. M2-поляризованная микроглия способствует активации STAT3 – сигнального пути и продукции иммуносупрессивных и опухолевых цитокинов [19].

Количественная характеристика клеточного состава реактивных глиоцитов в перифокальной зоне опухолей головного мозга относительно фонового вещества (M $\pm$ m)

Показатель	Перифокальная зона	Белое вещество на удалении (фон)
Микроглия/макрофаги	164,0 $\pm$ 26,8*	2,6 $\pm$ 2,4
Относительное количество дренажных форм олигодендроглиоцитов, %	22,2 $\pm$ 2,9 *	6,4 $\pm$ 0,9
Относительное количество реактивных астроцитов, %	4,6 $\pm$ 1,5 *	1,0 $\pm$ 0,3

Примечание: \* достоверное отличие от соответствующего контроля (уровень значимости  $p < 0,05$ ).

Quantitative characteristics of the cellular composition of reactive gliocytes in the perifocal zone of brain tumors relative to the background substance (M $\pm$ m)

Index	Perifocal zone	White matter in the distance (background)
Microglia / macrophages	164.0 $\pm$ 26.8*	2.6 $\pm$ 2.4
The relative amount of drainage forms of oligodendroglial cells, %	22.2 $\pm$ 2.9*	6.4 $\pm$ 0.9
The relative number of reactive astrocytes, %	4.6 $\pm$ 1.5*	1.0 $\pm$ 0.3

Note: \* significant difference from the corresponding control (significance level  $p < 0.05$ ).



Роль иммунных клеток в ткани опухоли изменяется и способствует прогрессии и опухолевому росту вследствие приобретения микроглией новых туморопротективных и иммуносупрессивных свойств. Последнее в свою очередь способствует частичной потере иммунного контроля организма над опухолевыми клетками. Процесс реактивного глиоза также включает в себя секрецию факторов роста и цитокинов, помогает восстановить повреждения в головном мозге, но и играет определенную роль в прогрессировании заболевания. Астроциты модулируют локальное микроокружение опухоли, усиливая пролиферацию, инвазию, химиопротекцию и иммунопротекцию опухолевых клеток [18, 19].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вокруг опухолей головного мозга развивается демаркационное хроническое асептическое продуктивное воспаление, которое проявляется гипергидратацией, демиелинизацией нервных волокон, гиперплазией макро- и микроглии; усилением олигодендроглиальных реакций с появлением дренажных форм, появление тучных форм астроцитов микроглия трансформируется в макрофагальные формы. Одновременно происходит пролиферация капилляров в ПЗ с оттоком продуктов распада опухоли и формированием сосудистых конвolut. Указанные явления свидетельствуют о резком усилении дренажной функции в перитуморозной зоне с элиминацией продуктов распада. Изучение перитуморозного энцефалита открывает возможности для новых подходов в ведении и прогнозировании течения опухолей головного мозга, выбора нужной тактики медикаментозного и хирургического лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

13. Zhukova T.V., Smeyanovich A.F., Nedz'ved' M.K., Bezubik S.D., Ahremchuk A.I., SHirinskij A.A., Mel'nikov S.I. (2013) Klinicheskie i morfoloicheskie osobennosti rosta vysokozlokachestvennyh nejroepitelial'nyh opuholej, kontaminirovannyh virusom prostogo gerpesa [Clinical and morphological features of growth of highly malignant neuroepithelial tumors contaminated with herpes simplex virus]. *Izvestiya nacional'noj akademii nauk Belarusi. Seriya medicinskih nauk*, no 4, pp. 21–24.
14. Gawdi R., Emmady P.D. (2020) *Blood Brain Barrier. Physiology. StatPearls*. Treasure Island (FL) StatPearls Publishing, no 13, pp. 1123–1131.
15. Murayi R., Chittiboina P. (2016) Glucocorticoids in the management of peritumoral brain edema: a review of molecular mechanisms. *Childs Nerv Syst.*, no 32(12), pp. 2293–2302.
16. Heimberger A.B., Abou-Ghazal M., Reina-Ortiz C., Yang D.S., Sun W., Qiao W., Hiraoka N., Fuller G.N. (2008) Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. *Clin. Cancer Res.*, no 14 (16), pp. 5166–5172.
17. Borisov K.E., Sakaeva D.D. (2015) Opuholevoe mikrookruzhenie kak misha' terapii zlokachestvennyh gliom. *Arhiv patologii*, vol. 70, no 3, pp. 14–23.
18. Albesiano E., Han J.E., Lim M. (2010) Mechanisms of local immunoresistance in glioma. E. Albesiano. *Neurosurgery Clinics of North America*, no 21 (1), pp. 17–29.
19. Placone A.L., Quiñones-Hinojosa A., Searson P.C. (2016) The role of astrocytes in the progression of brain cancer: complicating the picture of the tumor microenvironment. *Tumour Biol.*, no 37(1), pp. 61–69.

Поступила/Received: 14.09.2020

Контакты/Contacts: down-house@tut.by

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Wen P.Y., Kesari S. (2008) Malignant Gliomas in Adults. *N. Engl. J. Med.*, no 359(5), pp. 492–507.
2. Tejada S., Aldave G., Marigli M. (2014) Factors associated with a higher rate of distant failure after primary treatment for glioblastoma. *J. Neurooncol.*, no 116(1), pp. 169–175.
3. Nieder C., Grosu A.L., Molls M. (2000) A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev.*, no 26(6), pp. 397–409.
4. Vollmann-Zwerenz A., Leidgens V., Feliciello G., Klein C.A., Hau P. (2020) Tumor Cell Invasion in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.*, no 21(6), pp. 1932–1939.
5. Papadopoulos M.C., Saadoun S., Davies D.C., Bell B.A. (2001) Emerging molecular mechanisms of brain tumour oedema. *Br J. Neurosurg.*, no 15(2), pp. 101–108.
6. Murayi R., Chittiboina P. (2016) Glucocorticoids in the management of peritumoral brain edema: a review of molecular mechanisms. *Childs Nerv Syst.*, no 32(12), pp. 2293–2302.
7. Zabrodskaya Yu.M., Medvedev Yu.A., Nezdorovina V.G. (2013) *Vvedenie v patologiyu operirovannogo mozga* [Introduction to the pathology of the operated brain]. Pod red. I.V. Yakovenko. SPb.: FGBU "RNHI im. prof. A.L. Polenova" Minzdrava Rossii, 192 p. (in Russian)
8. Zabrodskaya Yu.M. (2012) *Operacionnaya rana v nejroonkologii* [Surgical wound in neurooncology]. SPb, 64 p. (in Russian)
9. Hingtgen S., Figueredo J.L., Farrar C. (2013) Real-time multi-modality imaging of glioblastoma tumor resection and recurrence. *J. Neurooncol.*, no 111(2), pp. 153–161.
10. Engelhorn T., Savaskan N.E., Schwarz M.A., Kreutzer J., Meyer E.P., Hähnen E., Ganslandt O., Dorfler A., Nimsky C., Buchfelder M., Eyupoglu I.Y. (2009) Cellular characterization of the peritumoral edema zone in malignant brain tumors. *Cancer Science*, no 100, pp. 1856–1862.
11. Trofimova T.N., Medvedev Yu.A., Anan'eva N.I., Suhackaya A.V., Zabrodskaya Yu.M., Kaznacheeva A.O. (2008) Ispol'zovanie posmertnoj magnitno-rezonansnoj tomografii golovnogogo mozga pri patologo-anatomicheskom issledovanii [Use of post-mortem magnetic resonance imaging of the brain in pathoanatomical study]. *Arhiv patologii*, vol. 70, no 3, pp. 23–28.
12. Zabrodskaya Yu.M., Gajkova O.N., Gan O.V., Trofimova A.V., Gadzhiev K.V. (2011) *Patomorfologicheskoe issledovanie i analiz vodno-elektrolitnogo sostava belogo veshchestva perifokal'noj zony zlokachestvennyh opuholej golovnogogo mozga* [Pathomorphological study and analysis of the water-electrolyte composition of the white matter of the perifocal zone of malignant brain tumors]. *Vestnik VolgGMU*, no 3 (39), pp. 42–45.



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.035>  
УДК 616.8-009.7-039.13

Мирджураев Э.М.<sup>1</sup>, Джаббаров А.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Центральный военный госпиталь при Министерстве обороны Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Mirdzhuraev E.<sup>1</sup>, Dzhabbarov A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tashkent Institute for Advanced Medical Studies, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Central Military Hospital of the Ministry of Defense of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

## Соотношение болевого синдрома, вегетативных изменений и уровня тревоги и депрессии при дорсалгиях у военнослужащих срочной военной службы

Relationship of Pain Syndrome, Vegetative Changes, and Anxiety and Depression Level in Dorsalgia in Servicemen of Urgent Military Service

### Резюме

Обследован 101 военнослужащий срочной военной службы с дорсалгиями. У военнослужащих срочной военной службы I полугодия службы с дорсалгиями выраженность по шкале ВАШ, СВД по вопроснику и надсегментарным данным ВНС, а также тревожных и депрессивных проявлений выше, чем у пациентов II полугодия службы, и особенно они выражены в группе военнослужащих, у которых отсутствовало желание служить в рядах вооруженных сил.

**Ключевые слова:** военнослужащие, дорсалгии, боль в спине, вегетативная нервная система, тревога, депрессия.

### Abstract

There were examined 101 military servicemen with dorsalgia. In conscripted military personnel with dorsalgia of the first six months of service, the severity on the visual analogue scale, vegetative dystonia syndrome according to the questionnaire and suprasedgmental data of the autonomic nervous system, as well as anxious and depressive manifestations are more pronounced than in patients of the second six months of service, and it is especially pronounced in the group of military personnel who did not want to serve in the Armed Forces.

**Keywords:** military personnel, dorsalgia, back pain, autonomic nervous system, anxiety, depression.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Болезни периферической нервной системы составляют, по статистическим данным различных стран, от 20 до 50% всех заболеваний нервной системы [1, 2, 5, 8, 9]. В основе вегетативных расстройств при формировании вертеброгенной патологии лежат нервно-рефлекторные изменения, обусловленные расстройством соотношений симпатического афферентного и парасимпатического эфферентного путей с дисфункцией неспецифических образований головного мозга (лимбико-ретикулярный комплекс) [3, 4, 6, 8, 10]. Вегетативные изменения вместе с депрессивными состояниями при дорсалгиях у военнослужащих, особенно применительно к современным сложным социальным условиям, происходящим в Вооруженных силах Узбекистана, представлены в отечественной литературе пока явно не достаточно.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование соотношения болевого синдрома, вегетативных изменений и уровня тревоги и депрессии при дорсалгиях у военнослужащих срочной военной службы (ВСВС) Вооруженных сил Республики Узбекистан в зависимости от сроков службы.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 101 военнослужащий срочной военной службы, средний возраст составил  $19,5 \pm 0,2$  года. Пациенты находились на стационарном лечении в неврологическом отделении Центрального военного клинического госпиталя Министерства обороны Республики Узбекистан. Всем пациентам проводили общее неврологическое обследование, вертеброневрологическое исследование, рентгенологическое исследование пораженного отдела позвоночника. Диагностический процесс также включал субъективную оценку боли пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 10-балльная шкала интенсивности боли, скрининговое исследование уровня тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Более высокие значения баллов свидетельствовали о более выраженном нарушении этих жизненных аспектов. Для выявления нарушений со стороны вегетативной нервной системы (ВНС) использовали стандартизированный Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений, разработанный под руководством А.М. Вейна (1991). Сумма баллов пациента по вопроснику более 15 баллов расценивалась как синдром вегетативной дистонии (СВД). Параллельно проводилась качественная оценка СВД. Помимо этого, для исследования вегетативной нервной системы исследовали кожно-гальванические вызванные потенциалы (КГВП) – ВНС-метрия на аппарате «ВНС-Спектр» (Нейрософт, Россия). КГВП – это изменение электродермальной активности в ответ на стимул (в частности электрический ток). КГВП является надсегментарным соматовегетативным рефлексом, эффекторным органом которого являются потовые железы, а «генератором» ответа – задний гипоталамус. Преобладание симпатического или парасимпатического влияния приводит к усилению или снижению потоотделения. Методика проведения: электроды накладываются на указательный палец правой



кости. Электрические импульсы стимулируют с частотой 10 Гц в течение 1 секунды силой тока, зависящей от порога КГВП – 25 мкА при пороге до 12 мкА, 50 мкА при пороге до 25 мкА, 100 мкА при более высоком пороге. Вычисляли определенные показатели КГВП: ЛП – латентный период КГВП; А1, А2, А3 – амплитуды 1, 2 и 3-й фаз; S1, S2, S3 – длительности восходящих частей фаз. Для дальнейшего анализа нами было акцентировано внимание на А1р и А2р – амплитуде первой и второй фаз, так как А1р отражает парасимпатический ответ, а А2р – симпатический [7].

Пациенты были разделены на две группы: I группу составляли ВСВС первого полугодия военной службы (51 пациент); II группу составляли ВСВС второго полугодия военной службы (50 пациентов).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании дорсалгий у ВСВС наиболее часто встречались болевые рефлекторные синдромы поясничного уровня (люмбалгия, люмбоишиалгия) – у 55 пациентов; болевые синдромы шейно-воротниковой области (цервикалгия, цервикокраниалгия, цервикобрахиалгия) выявлялись у 33 пациентов, заднебоковой поверхности грудной клетки (торакалгия) – у 13 пациентов. Возникновение болевого синдрома чаще всего связывали с форсированным одномоментным поднятием тяжести, длительным физическим напряжением, бытовой или спортивной травмой. Оценку болевого синдрома у пациентов проводили по ВАШ (5,0±1,4 балла).

При проведении обследования у пациентов I и II групп было выявлено наличие болевого синдрома, который по шкале ВАШ был более выражен у пациентов I группы (см. таблицу).

При исследовании ВНС по ВНС-вопроснику было выявлено наличие вегетативных изменений у всех пациентов с дорсалгиями, причем в I группе эти значения были достоверно выше (p<0,001), чем во II (см. таблицу).

При исследовании надсегментарной ВНС кожно-гальваническими вызванными потенциалами было выявлено, что у пациентов с дорсалгиями имеет место преобладание симпатического или парасимпатического влияния, с большим увеличением симпатического влияния. Однако при сравнении этих изменений у пациентов I группы эти значения были достоверно выше (p<0,001), чем у пациентов II группы (см. таблицу).

Показатели выраженности болевого синдрома, уровня тревоги, депрессии и вегетативных изменений в группах

Показатели	1-я группа	2-я группа
ВАШ	5,2±1,4*	4,8±1,3
HADS-уровень тревоги	11,2±0,5*	5,8±0,4
HADS-уровень депрессии	9,2±0,4*	6,2±0,5
ВНС-вопросник	25,1±1,1*	20,0±1,0
КГВП амплитуда А1р	1,2±0,04*	1,0±0,04
КГВП амплитуда А2р	2,4±0,1*	2,0±0,1

Примечание: \* p<0,001.

На основании данных шкалы HADS выявлено, что у пациентов I группы проявлялись признаки клинически выраженной тревоги (11,2±0,5 балла) и субклинической депрессии (9,2±0,4 балла), а у пациентов II группы – субклинические и нормальные значения тревоги (5,8±0,4 балла) и отсутствие депрессии (6,2±0,5 балла). Сравнительные показатели тревоги и депрессии пациентов I группы были достоверно выше (p<0,001) (см. таблицу).

Причем максимальная выраженность депрессивных проявлений отмечалась у пациентов с отсутствием желания служить в рядах вооруженных сил.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что у военнослужащих срочной военной службы с дорсалгиями I полугодия службы выраженность по шкале ВАШ достоверно (p<0,001) выше, чем у пациентов II полугодия службы. Соответственно, выраженность СВД по вопроснику и надсегментарным данным ВНС у пациентов с дорсалгиями I полугодия службы выраженность изменений ВНС была достоверно (p<0,001) выше, чем у пациентов II полугодия службы. Помимо этого, имеют место тревожные и депрессивные проявления легкой степени выраженности, которые больше проявляются у военнослужащих первого полугодия службы, и особенно – в группе военнослужащих, у которых отсутствовало желания служить в рядах вооруженных сил.

На основании полученных нами данных можно заключить, что у ВСВС I полугодия службы, с одной стороны, идет процесс привыкания к новым психосоциальным условиям и физическим нагрузкам, а с другой – отсутствует близкое общение с родственниками и близкими, что обуславливает напряженность вегетативной нервной системы и появление тревожности. На этом фоне болевой синдром при дорсалгиях пациентами ощущается более выраженным с развитием легких депрессивных изменений.

В процессе службы у ВСВС II полугодия службы уже происходит процесс адаптации к новым психосоциальным условиям и физическим нагрузкам, вследствие чего болевой синдром при дорсалгиях пациентами ощущается менее выраженным.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У военнослужащих срочной военной службы с дорсалгиями I полугодия службы выраженность по шкале ВАШ, СВД по вопроснику и надсегментарным данным ВНС, а также тревожные и депрессивные проявления более выражены, чем у пациентов II полугодия службы, и особенно выражено в группе военнослужащих, у которых отсутствовало желание служить в рядах вооруженных сил.

Эти данные необходимо учитывать при призывах в ряды вооруженных сил, а также при лечении военнослужащих в первое полугодие военной службы.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**





## ЛИТЕРАТУРА

1. Adambaev Z., Kiličev I. (2016) Struktura i karakter bole v spine sredi ambulatoryx bol'nyx nevrologičeskoj kliniki. *Vestnik Tashkentskoj medicinskoj akademii*, no 2, pp. 55–57.
2. Adambaev Z., Kiličev I. (2016) Detalizacija i vy'razhennost' boli pri degenerativno-distroficheskih zabolevaniyah pozvonochnika [Detailing and severity of pain in degenerative-dystrophic diseases of the spine]. *Problemy' sovremennoj nauki i obrazovaniya*, no 10 (52), pp. 176–181.
3. Adambaev Z. (2019) Prognostičeskaya znachimost' pokazatelej E'NMG i vy'zvalnyx potencialov pri stenozе pozvonochного kanala [Prognostic significance of the indices of electroneuromyography and evoked potentials in spinal stenosis]. *Medicinskie novosti*, no 6, pp. 69–71.
4. Battakova Sh., Amanbekov U., Shrajmanov B. (2010) Vliyaniye izmeneniya vegetativnoj nervnoj sistemy' na stepen' vy'razhennosti boleвого sindroma pri vertebrogennoj patologii pojasničnogo otdela pozvonochnika u gomorabochix [Influence of the change of autonomic nervous system on the severity of pain syndrome in vertebral pathology of lumbar spine in miners]. *Nejroxirurgiya i nevrologiya Kazaxstana*, no 4(21), pp. 37–39.
5. Bojko A. (2014) Bol' v nizhnej chasti spiny' – novye patogeneticheskie podhody k terapii [Lower back pain – new pathogenetic approaches to therapy]. *Nevrologiya. Psixiatriya*, no 22, pp. 1633–1639.
6. Vejn A.M. (2007) *Depressiya v nevrologičeskoj praktike (klinika, diagnostika, lechenie)* [Depression in neurological practice (clinical manifestations, diagnostics, treatment)]. M.: Med. inform. agenstvo, 208 p. (in Russian)
7. Gnezdickij V., Korepina O. (2011) *Atlas po vy'zvalny'm potencialam mozga (praktičeskoe rukovodstvo, osnovannoe na analize konkretnyx kliničeskix nablyudenij)* [Atlas on evoked brain potentials (practical guide based on the analysis of specific clinical observations)]. Ivanov: Izd.-poligr. kompleks «Press-Stop», 532 p. (in Russian)
8. Danilov A. (2014) *Upravlenie bol'yu. Biopsixosocial'ny'j podhod* [Management of pain. Biopsychosocial approach]. M.: AMM PRESS, 592 p.
9. Podchufarova E. (2013) *Bol' v spine* [Back pain]. M.: GE OTAR-Media, 368 p.
10. Chuxrova M., Xramov A. (2011) *Depressivny'e sostoyaniya u voennosluzhashhix i osobennosti ix proyavleniya* [Depressive states in servicemen and features of their manifestation]. *Mir nauki, kul'tury', obrazovaniya*, no 6(31), pp. 287–291.

Поступила/Received: 29.09.2020  
Контакты/Contacts: neuro@recipe.by

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.036>  
УДК 616.8-056.76

Мирзоян А.Р., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Рушкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Мальгина Е.В., Голец Ю.Н.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Mirzoyan A., Kulikova S., Likhachev S., Rushkevich Y., Zabrodets G., Malgina E., Golets Y.  
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия и атрофия зрительных нервов: описание клинического случая

Hereditary Motor Sensory Polyneuropathy and Optic Nerve Atrophy: Case Report

### Резюме

Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия (невральная амиотрофия Шарко – Мари – Тута, ШМТ) характеризуется аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и Х-сцепленным типами наследования, проявляется слабостью и мышечными атрофиями конечностей, снижением глубоких рефлексов, а также умеренными сенсорными нарушениями. Помимо явлений полинейропатии могут наблюдаться такие симптомы, как атрофия зрительных нервов, пигментный ретинит, глухота, атаксия, гломерулопатия, спастичность и т. д. В настоящее время не существует единой классификации заболевания, в связи с генетической гетерогенностью и клиническими особенностями каждого из типов ШМТ. В статье представлен клинический случай пациента 8 лет с ШМТ, у которого помимо прогрессирующей полинейропатии наблюдалась атрофия зрительных нервов. Причиной заболевания явилась гетерозиготная мутация в 7-м экзоне гена MFN2 (chr1:12059066G>A, rs879253777). При описании случая авторами сделан акцент на сложность дифференциальной диагностики описанного случая с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, так как заболевание дебютировало после вирусной инфекции, отмечалось накопление контраста корешками спинного мозга по данным МРТ, имелась частичная положительная динамика в виде нарастания мышечной силы и улучшения зрения на фоне терапии кортикостероидами.

**Ключевые слова:** наследственная моторно-сенсорная полинейропатия, невральная амиотрофия Шарко – Мари – Тута, MFN2, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, атрофия зрительных нервов.

### Abstract

Hereditary motor sensory neuropathy (Charcot–Marie–Tooth neuropathy, CMT) is characterized by autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked types of inheritance, manifested by weakness and muscular atrophy of the limbs, decreased deep reflexes, and moderate sensory impairments. Additional symptoms of CMT are optic atrophy, retinitis pigmentosa, deafness, ataxia, glomerulopathy, spasticity etc. Currently, there is no single classification of CMT, because each type of CMT has got genetic heterogeneity and clinical features. The article presents a clinical case of 8-year-old patient with progressive polyneuropathy and optic nerve atrophy associated with



heterozygous mutation in the exon 7 of the MFN2 gene (chr1: 12059066G> A, rs879253777). The authors pointed out the difficulty of differential diagnosis of the case with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, because the disease began after a viral infection, and the spinal roots accumulated the contrast on MRI. The therapy with corticosteroids gave a partial positive effect (increase of muscle strength and improvement of vision).

**Keywords:** hereditary motor sensory polyneuropathy, Charcot – Marie – Tooth neuropathy, MFN2, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, optic nerve atrophy.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия (невральная амиотрофия Шарко – Мари – Тута, болезнь Шарко – Мари – Тута, ШМТ) – медленно прогрессирующая наследственная полинейропатия (сенсорная и/или моторная), характеризующаяся аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типами наследования, проявляющаяся слабостью и мышечными атрофиями конечностей, снижением глубоких рефлексов, а также умеренными сенсорными нарушениями. Впервые наследственная моторно-сенсорная полинейропатия была описана как перонеальная мышечная атрофия в 1886 г. профессором Jean Martin Charcot и его учеником Pierre Marie в Париже. В том же году Howard Henry Tooth в Лондоне описал это заболевание как прогрессирующая перонеальная мышечная атрофия. В 1912 г. Hoffman описал случай перонеальной мышечной атрофии с утолщением нервов, которая получила название болезнь Гоффмана, а позже стала называться болезнью Шарко – Мари – Тута – Гоффмана [1–3].

С учетом клинических проявлений, данных электронейромиографии (ЭНМГ) и ДНК-диагностики описывают 7 основных типов ШМТ. Однако существуют определенные сложности в классификации в связи с большим количеством мутаций в генах, обуславливающих развитие заболевания. Несмотря на генетическую гетерогенность, все типы имеют общие проявления: перонеальную мышечную атрофию, деформацию скелета (в том числе высокий свод стопы) и, как правило, отсутствие ахилловых рефлексов. При наличии сопутствующих проявлений, таких как пирамидная недостаточность (ШМТ 5-го типа), нейропатия зрительного нерва (ШМТ 6-го типа) и т. д., некоторые авторы предлагают использовать термин «ШМТ плюс» [4].

## ■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Описание клинического случая сочетания ШМТ и атрофии зрительных нервов у ребенка для привлечения внимания к трудностям в диагностике и лечении наследственной моторно-сенсорной полинейропатии.

## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Под нашим наблюдением находится пациент с клинической картиной ШМТ 6-го типа, диагноз которого был подтвержден молекулярно-генетическим обследованием.

Анамнез жизни: пациент А., 8 лет, мужского пола. Родился от 2-й беременности в сроке 41 неделя. Вес при рождении 4200 граммов. Развивался в соответствии с возрастом до 1 года 11 месяцев, когда после перенесенной острой респираторной инфекции и вакцинации возникли слабость и неловкость в правой стопе, нарастающая боль в ней, в 2 года присоединилась слабость в левой стопе, утомляемость, «степаж» при ходьбе. В 4 года 5 месяцев – слабость в обеих руках, повышенная чувствительность (ребенок отмечал болезненные ощущения при прикосновении), 5 лет 10 месяцев – ухудшение зрения (острота зрения OD/OS=0,06/0,05), увеличение слабости в конечностях: дистально в верхних конечностях до 1–2 баллов, дистально в нижних конечностях до 0–1 балла.

К возрасту 7 лет неврологический статус пациента имеет следующие особенности: уровень интеллекта соответствует возрасту. Острота зрения OD=0,7–0,8, OS=0,9–1,0. Лицо симметричное, сила мимической мускулатуры 5 баллов. Глазодвигательных и бульбарных нарушений нет. Мышечный тонус – диффузная мышечная гипотония, отмечается деформация левого голеностопного сустава с формированием сгибательной контрактуры. Сухожильно-периостальные рефлексы с рук D=S, средней живости, коленные, ахилловы и подошвенные рефлексы отсутствуют. Патологических стопных знаков нет. Сила в конечностях: проксимально в верхних конечностях 4,5–5 баллов, сгибателях/разгибателях предплечья 3 балла, разгибателях кисти и пальцев 1 балл справа, 2 балла слева, сгибателях кисти и пальцев 3 балла справа, 4 балла слева. Сила в нижних конечностях проксимально 4,5–5 баллов, сгибателях/разгибателях голени 3 балла, сгибателях/разгибателях стоп 0–1 балл. Умеренная гипотрофия мышц предплечий, кистей, голени и стоп. Убедительных данных за нарушение поверхностной чувствительности не выявлено. Умеренное снижение вибрационной чувствительности на кистях и стопах. Путает счет пальцев на ногах. Ходьба без туперов значительно затруднена, при передвижении требуется опора или поддержка.

За весь период заболевания проводились следующие обследования: МРТ головного и спинного мозга в возрасте 2 лет – патологии не выявила.

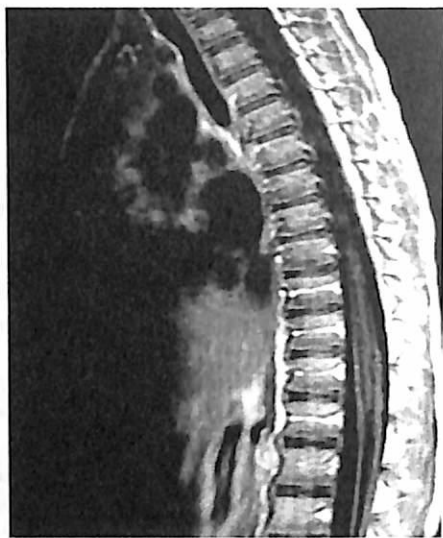
МРТ головного и спинного мозга в 4 года 8 месяцев – при контрастном усилении определяется равномерное накопление контрастного вещества корешками спинного мозга, что может соответствовать клиническим проявлениям полинейропатии (см. рисунок).

Анализ спинно-мозговой жидкости в 2 года: бесцветная, прозрачная, общий белок 0,165 г/л, глюкоза 3,8, лактат 1,63, хлориды 115, цитоз  $10 \times 10^6$ , лимфоциты 7 кл., нейтрофилы 3 кл.

Анализ спинно-мозговой жидкости в 4 года 8 месяцев: цвет бесцветный, прозрачный, общий белок 0,24 г/л, глюкоза 2,89, лактат 1,63, калий 2,61, натрий 144, хлориды 113,5, цитоз 2/3, лимфоциты 2 кл.

Антитела IgM и IgG к ганглиозидам отрицательные.

Электронейромиография в возрасте 2 лет 5 месяцев: при оценке двигательных волокон на уровне правого предплечья скорость проведения импульса (СПИ) по локтевому нерву составила 50,5 м/с, амплитуда 3,78 мВ, слева – 64,8 м/с и 4,82 мВ соответственно. СПИ по малоберцовому слева – 10,7 м/с, амплитуда 0,17 мВ, справа – 18,4 м/с и 0,474 мВ



Накопление контрастного вещества корешками спинного мозга

Accumulation of contrast agent by the roots of the spinal cord

соответственно. Заключение: полиневритическое поражение исследуемых нервов нижних конечностей аксонального характера.

ЭНМГ в 3 года 4 месяца: при оценке двигательных волокон на уровне предплечья СПИ по локтевому нерву справа составила 63 м/с, амплитуда 1,1 мВ, слева – 59 м/с и 1 мВ соответственно. Моторные ответы при стимуляции нервов нижних конечностей на уровне голени не получены. При оценке сенсорных волокон СПИ по локтевому нерву справа составила 39,8 м/с, амплитуда 1 мВ, слева – 42 м/с и 1,2 мВ соответственно. Заключение: признаки аксонального поражения дистальных моторных и сенсорных нервов верхних конечностей. Моторные ответы при стимуляции нервов нижних конечностей на уровне голени не получены.

Учитывая дебют заболевания после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции и вакцинации, а также накопление контраста по корешкам спинного мозга при МРТ, был предположен аутоиммунный генез заболевания и установлен клинический диагноз: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП).

С целью иммуномодулирующей терапии пациенту был рекомендован внутривенный иммуноглобулин, при введении которого возникла аллергическая реакция. Проводились регулярные курсы глюкокортикостероидов: с 2014 по 2017 год проведено 4 курса метилпреднизолона в виде пульс-терапии с последующим приемом таблетированной формы стероидов продолжительностью 1–2 месяца каждый. На фоне стероидной терапии отмечалась незначительная положительная динамика в виде увеличения силы конечностей на 1 балл, улучшения выполнения функциональных проб, а также увеличения остроты зрения (с OD/OS=0,06/0,05 до OD/OS=0,2/0,15, в течение года зрение восстановилось до OD=0,7–0,8, OS=0,9–1,0).



В связи с отсутствием более существенного положительного эффекта от лечения проводился дифференциальный диагноз с наследственной полинейропатией.

В 2017 г. выполнено молекулярно-генетическое исследование – выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация в 7-м экзоне гена MFN2 (chr1:12059066G>A, rs879253777), приводящая к замене аминокислоты в 244-й позиции белка (p.Val244Met, NM\_001127660.1). Мутация описана в гетерозиготной форме у пациентов с болезнью Шарко – Мари – Тута [Kijima et al., 2005; Gonzaga-Jauregui et al., 2015]. Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. При проведении секвенирования по Сенгеру установлен статус мутации – de novo.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не существует единой классификации ШМТ, в связи с генетической гетерогенностью и клиническими особенностями каждого из типов ШМТ. С учетом клинических проявлений, данных ЭНМГ и ДНК-диагностики описывают 7 типов ШМТ [5].

ШМТ 1-го типа является аутосомно-доминантной демиелинизирующей моторно-сенсорной полинейропатией, характеризующейся дистальной слабостью, атрофиями, деформацией стоп (pes cavus), преимущественным вовлечением нижних конечностей, а также чувствительными нарушениями, снижением СПИ  $\leq 38$  м/с по данным ЭНМГ согласно критериям Harding и Thomas [6]. Дебют ШМТ 1-го типа в большинстве случаев возникает до 25 лет. Только 5% пациентов теряют способность к самостоятельному передвижению по мере прогрессирования заболевания. ШМТ 1-го типа является наиболее распространенной формой: частота встречаемости составляет около 1 случая на 5000–7000 человек, из них на ШМТ 1А приходится на 70% наблюдений. В зависимости от выявленных мутаций ШМТ 1-го типа разделяют на 7 подтипов (1А, 1В, 1С, 1D, 1Е, 1F, 1G). Причиной ШМТ1 являются мутации в генах PMP22, MPZ, LITAF/SIMPLE, EGR2, NEFL, INF2. Для каждого из подтипов характерны дополнительные симптомы, например, глухота, атаксия, гломерулопатия и др. [3, 4, 7–10].

ШМТ 2-го типа является аксональной невропатией, для которой характерны нормальные или пограничные СПИ ( $>38$  м/с) по данным ЭНМГ согласно критериям Harding и Thomas [6]. ШМТ 2-го типа является наиболее гетерогенной группой и разделяется на 37 подтипов согласно выявленным мутациям в генах KIF1B, MFN2, RAB7, TRPV4, GARS, NEFL, GDAP1, MPZ/PO, HSPB8/HSP22, DNM2, AARS, DYNC1H1, LRSAM1, DHTKD1, MME, MARS, NAGLU, HARS, VCP, MORC2, NEFH с аутосомно-доминантным (2А/2А1, 2А2, 2В, 2С, 2D, 2Е, 2F, 2G, 2Н, 2I, 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 2Q, 2T, 2U, 2V, 2J, 2V, 2W, 2Y, 2Z, 2CC) и мутациями в LMNA, MED25/ARC92/ACID1, HSPB1/HSP27, GDAP1, LRSAM1, TRIM2, IGHMBP2, MME, SPG11 с аутосомно-рецессивным (2В1, 2В2, 2А2В, 2F, 2Н, 2К, 2Р, 2R, 2S, 2Т, 2Х) типами наследования. Аутосомно-доминантную форму ШМТ 2-го типа можно условно разделить на три фенотипа. Первый фенотип клинически схож с «классической формой» ШМТ 1-го типа. Особенности второго фенотипа являются чувствительные нарушения, которые доминируют над



моторными и включают в себя осложнения в виде полной потери чувствительности, изъязвления, остеомиелита и ампутации. Для третьего фенотипа, в отличие от «классической формы», характерна односторонняя или двусторонняя дистальная слабость верхних конечностей, позже в процесс вовлекаются дистальные отделы нижних конечностей. Для аутосомно-рецессивного типа ШМТ 2-го типа характерны классические проявления ШМТ, некоторые формы проявляются преимущественным вовлечением проксимальных отделов конечностей [3, 4, 7–10].

ШМТ 3-го типа (болезнь Дежерина – Сотта) характеризуется ранним дебютом (младенчество или ранний детский возраст), выраженным неврологическим дефицитом, потерей функции ходьбы, чрезвычайно медленными скоростями нервной проводимости, аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивными типами наследования. Развитие ШМТ 3-го типа обусловлено мутациями в генах *MPZ*, *PMP22*, *EGR2*, *PRX*, в связи с чем данный тип может быть классифицирован как ШМТ 1-го или 4-го типа [3, 4, 7–10].

ШМТ 4-го типа характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, дебютом в детском возрасте, демиелинизирующими изменениями на ЭНМГ. Выделяют 12 подтипов ШМТ 4-го типа (4A, 4B1, 4B2, 4B3, 4C, 4D, 4E, 4F, 4G, 4H, 4J, 4K). Для пациентов с ШМТ 4-го типа характерна «классическая форма» ШМТ, однако возможно вовлечение в процесс проксимальных отделов. Также для многих пациентов с ШМТ 4-го типа характерны фенотипические особенности: лицевой дисморфизм, сколиоз (преимущественно для 4C типа). Причиной развития данного типа являются мутации в генах *GDAP1*, *MTMR2*, *SBF2/MTMR13*, *SBF1/MTMR5*, *SH3TC2/KIAA1985*, *NDRG1*, *EGR2*, *PRX*, *HK1*, *FGD4*, *SURF1* [3, 4, 7–10].

ШМТ 5-го типа связано с мутацией в гене *BSCL2* и является «сложным типом ШМТ» в связи с наличием спастичности и невропатии. В настоящее время, согласно онлайн-базе данных генов человека и наследственных заболеваний OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), термин «ШМТ 5-го типа» не используется. Данная форма заболевания имеет название «наследственная дистальная моторная нейропатия» [3, 4, 7–10].

Согласно литературным данным, дополнительно описывают подкатегории ШМТ: ШМТ 6-го типа с атрофией зрительного нерва и ШМТ 7-го типа с пигментным ретинитом [3, 5, 7, 8, 11].

Из всех представленных типов ряд авторов выделяют только 5 основных: ШМТ 1, 2, 4-го типов, промежуточный тип, а также X-сцепленная ШМТ. При этом к ШМТ 1-го и 2-го типов относят все формы с аксональными или демиелинизирующими изменениями на ЭНМГ с аутосомно-рецессивным или доминантным типами наследования. Промежуточный тип ШМТ характеризуется СПИ от 38 до 45 м/с по данным ЭНМГ. К нему относят формы с аутосомно-доминантным (*DIA*, *DIB*, *DIC*, *DID*, *DIE*, *DIF*, *1C*, *2E*) и рецессивными типами наследования (*RIA*, *RIB*, *RIC*, *RID*). Отдельной группой выделяют X-сцепленный тип ШМТ. Наиболее часто X-сцепленный тип ШМТ характеризуется промежуточными изменениями на ЭНМГ (*X1*, *X2*, *X3*, *X5*, *X6*). Для ШМТ *X4* характерны аксональные изменения, а ШМТ *X1*, обусловленный мутацией в гене *GJB1*, может проявляться любым типом нарушений на ЭНМГ: аксональным, демиелинизирующим или промежуточным [7, 9].

В 2018 году *Magu L.* и соавт. предложили обновление классификации, которое включает полный список генов, тип наследования, характер нейропатии и корреляцию с буквенно-числовой классификацией, используемой ранее [12].

ШМТ 6-го типа подразделяют на 6A, 6B и 6C, основным проявлением которой является атрофия зрительного нерва на фоне полинейропатии. ШМТ 6A типа является аксональной моторно-сенсорной полинейропатией с аутосомно-доминантным типом наследования, с сопутствующей атрофией зрительных нервов, обусловленной мутацией в гене *MFN2* (митофузин 2). Аллельным заболеванием является ШМТ 2A2 типа [5, 8, 11]. Мутация в гене *MFN2* встречается с частотой около 6% от всех наследственных нейропатий и является самой частой мутацией среди всех ШМТ 2-го типа. Патогенез развития ШМТ 6A типа заключается в нарушении регуляции метаболизма митохондрий. За счет функционального перекрытия с белком, отвечающим за аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва (*OPA1*), и компонентами окислительного фосфорилирования возникает атрофия зрительного нерва (характерная для ШМТ 6-го типа), как это наблюдается при наследственной атрофии зрительного нерва Лебера [13].

Проявление атрофии зрительного нерва при ШМТ 6-го типа является тяжелым клиническим состоянием. Варианты течения могут варьировать от подострых эпизодов до хронических. У части пациентов в течение нескольких лет может наблюдаться спонтанное восстановление зрения. В 2009 г. *Stephan Zuchner* и соавт. описали восстановление зрения у 6 из 10 (60%) пациентов с ШМТ 6-го типа [14]. При этом восстановление зрения описано также при наследственной атрофии Лебера, имеющей сходный патогенез возникновения заболевания [15].

Трудности диагностики при ШМТ 6A типа могут заключаться в том, что в некоторых случаях, помимо сопутствующей атрофии зрительных нервов, могут выявляться гиперинтенсивные изменения субкортикально или перивентрикулярно при МРТ-исследовании головного мозга. По данным же ЭНМГ могут обнаруживаться промежуточные изменения СПИ. Это затрудняет проведение дифференциальной диагностики ШМТ с демиелинизирующим заболеванием ЦНС [5, 7, 16].

Таким образом, выделяют следующие основные клинические проявления ШМТ 6A типа:

1. Дебют в возрасте от 1 до 50 лет (наиболее часто в возрасте до 10 лет): атрофия зрительного нерва дебютирует от 5 до 50 лет, полинейропатия – до 10, чаще в возрасте 2 лет.
2. Поражение нижних конечностей в дебюте заболевания, с постепенным вовлечением дистальных отделов верхних конечностей.
3. Преимущественное вовлечение дистальных отделов конечностей.
4. Возможно появление гиперинтенсивных очагов перивентрикулярно или субкортикально по данным МРТ головного мозга.
5. Возможно вовлечение пирамидного тракта, спастичность, паралич диафрагмы и голосовых связок, нарушение слуха.
6. Отсутствие изменений или незначительное снижение СПИ по данным ЭНМГ.



7. Признаки хронической денервации при проведении игольчатой электромиографии [8, 16–18].

Возникновение ШМТ 6В и 6С типов связано с мутациями в генах SLC25A46 и PDXK соответственно. Основным проявлением ШМТ 6В и 6С типов также является аксональная моторно-сенсорная полинейропатия, сопровождающаяся сопутствующей атрофией зрительного нерва [5, 8, 11]. Для ШМТ 6В типа характерны наиболее ранний дебют и тяжесть заболевания, а также атрофия мозжечка или понтоцеребеллярная атрофия при МРТ-исследовании. У части пациентов с ШМТ 6В типа возможно развитие атаксии, дисметрии и миоклонуса. Пациенты с наиболее тяжелым проявлением заболевания умирают в младенчестве [19, 20]. Для пациентов с ШМТ 6С характерен дебют до 10 лет, а также отсутствие изменений при МРТ-исследовании головного мозга [21].

В связи с тем, что ШМТ характеризуется медленно прогрессирующими сенсорными и двигательными проявлениями, возникают трудности в дифференциальной диагностике с ХВДП. Отличительными особенностями ШМТ является отсутствие блоков проведения по данным ЭНМГ, а также обнаружение диффузного утолщения периферических нервов в ходе проведения УЗИ, тогда как для ХВДП характерно наличие блоков проведения, а также асимметричное или очаговое утолщение периферических нервов [22]. В 2009 году А. Desurkar и соавт. опубликовали предположение о восприимчивости пациентов с ШМТ к острым воспалительным полинейропатиям, что усложняет диагностику при первичном выявлении слабости [23].

Описаны случаи ШМТ с благоприятным ответом на иммуномодулирующую терапию (ГКС, иммуноглобулины, плазмаферез). Такой «ХВДП-подобный» тип ШМТ особенно часто встречается при ШМТ 1В и 2А. Отличительной особенностью этих типов является возможное повышение белка в спинномозговой жидкости до умеренных или высоких значений и инфильтрация макрофагами [22, 24].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применительно к описанному нами клиническому случаю возникновение симптомов заболевания после вирусной инфекции, накопление контраста корешками спинного мозга при МРТ-исследовании, вовлечение зрительных нервов, повышение мышечной силы и улучшение зрения после применения кортикостероидов вызвали сложности в постановке диагноза наследственной моторно-сенсорной полинейропатии. Тем не менее нельзя однозначно исключать присутствие аутоиммунных процессов у пациентов с ШМТ, которые дополнительно способствуют прогрессированию заболевания.

Таким образом, у всех пациентов детского возраста при появлении признаков прогрессирующей полинейропатии необходимо исключать наследственный характер заболевания и направлять их в центры медико-генетического консультирования.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

- Charcot J., Marie P. (1886) Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes, et atteignant plus tard les mains. *Rev Med*, no 6, pp. 97–138.
- Tooth H. (1886) *The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy*. London: H.K. Lewis.
- Barreto L., Oliveira F., Nunes P. (2016) Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, vol. 46, pp. 157–165. doi: 10.1159/000443706
- Mathis S., Goizet C., Tazir M. (2015) Charcot-Marie-Tooth Diseases: An Update and Some New Proposals for the Classification. *J Med Genet Epub*, vol. 52, no 10, pp. 681–90. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103272
- Klein C., Duan X., Shy M. (2013) Inherited neuropathies: clinical overview and update. *Muscle & nerve*, vol. 48, no 4, pp. 604–622. doi: 10.1002/mus.23775.
- Harding A.E., Thomas P.K. (1980) The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain: a journal of neurology*, vol. 103, no 2, pp. 280. doi: 10.1093/brain/103.2.259
- Nicolas D., Nathalie G. (2019) Neuromuscular Disorders in Children. A *Multidisciplinary Approach to Management Mac Keith Press*, pp. 113–136.
- Available at: <https://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html#vi>
- Reilly M. (2009) Classification and diagnosis of the inherited neuropathies. *Ann Indian Acad Neurol*, vol. 12, no 2, pp. 80–8. doi: 10.4103/0972-2327.53075.
- Available at: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/9204/hypertrophic-neuropathy-of-dejerine-sottas>
- Available at: <https://omim.org/entry/601152?search=2A2&highlight=2a2>
- Magy L., Mathis S., Le Masson G. (2018) Updating the classification of inherited neuropathies: Results of an international survey. *Neurology*, vol. 90, no 10, pp. 870–876. doi:10.1212/WNL.0000000000005074.
- Baloh R., Schmidt R., Pestronk A., Milbrandt J. (2007) Altered axonal mitochondrial transport in the pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth disease from mitofusin 2 mutations. *J Neurosci*, vol. 27, no 2, pp. 422–30. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4798-06.2007.
- Züchner S., De Jonghe P., Jordanova A., Claeys K., Guergueltcheva V., Cherninkova S., Vance J. (2006) Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin. *Annals of Neurology*, vol. 59, no 2, pp. 276–281. doi:10.1002/ana.20797.
- Newman N., Bioussé V. (2004) *Hereditary optic neuropathies*, vol. 18, pp. 1144–1160.
- Chung K. W., Kim S. B., Park K. D. (2006) Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations. *Brain: a journal of neurology*, vol. 129, no 8, pp. 2103–2118. doi:10.1093/brain/awl174  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1511/>
- Ando M., Hashiguchi A., Okamoto Y. (2018) Clinical and genetic diversities of Charcot-Marie-Tooth disease with MFN2 mutations in a large case study. *J Peripher Nerv Syst*, vol. 22, no 3, pp. 191–199. doi:10.1111/jns.12228.
- Wan J., Steffen J., Yourshaw M. et al. (2016) Loss of function of SLC25A46 causes lethal congenital pontocerebellar hypoplasia. *Brain*, vol. 139, no 11, pp. 2877–2890. doi: 10.1093/brain/aww212.
- Abrams A.J., Hufnagel R.B., Rebelo A. (2015) Mutations in SLC25A46, encoding a UGO1-like protein cause an optic atrophy spectrum disorder. *Nature genetics*, vol. 47, no 8, pp. 926–932. doi:10.1038/ng.3354
- Chelban V., Wilson M. P., Warman Chardon J. (2019) PDXK mutations cause polyneuropathy responsive to pyridoxal 5'-phosphate supplementation. *Annals of neurology*, vol. 86, no 2, pp. 225–240. doi:10.1002/ana.25524
- Iijima M. (2016) Phenotypes of Charcot-Marie-Tooth Syndrome and Differential Diagnosis Focused in Inflammatory Neuropathies. *Brain Nerve*, vol. 68, no 1, pp. 31–42. doi: 10.11477/mf.1416200343.
- Desurkar A., Lin J., Mills K. (2009) Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease 1A with superimposed inflammatory polyneuropathy in children. *Neuropediatrics*, vol. 40, no 2, pp. 85–88. doi: 10.1055/s-0029-1237720.
- Ginsberg L., Malik O., Anthony R. (2004) Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Advanced Access publication*, no 127, pp. 193–202. doi: 10.1093/brain/awh017

Поступила/Received: 20.09.2020  
Контакты/Contacts: kashyna@list.ru



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.037>  
УДК 616.833-085.276:615.065

Михайловская Н.А., Слободин Т.Н.  
Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика,  
Киев, Украина

Mykhailovska N., Slobodin T.  
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

## Нестероидные противовоспалительные средства: риски и польза

### Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Risks and Benefits

#### Резюме

До настоящего времени селективные и неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) остаются наиболее эффективными лекарствами для лечения воспалительной боли. Однако их использование ассоциировано с нежелательными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, печени, хрящевой ткани и т. д. В связи с этим огромное количество пациентов не получают адекватную противовоспалительную и обезболивающую терапию, что значительно снижает качество их жизни и наносит большой экономический ущерб. С повышением средней продолжительности жизни человека потребность в препаратах подобного действия неуклонно возрастает и проблема эффективной и безопасной терапии воспалительной боли становится все более актуальной и приобретает мировую значимость.

В обзоре рассмотрены основные побочные явления, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), механизмы их развития, пути предотвращения. Также рассмотрены факторы, влияющие на развитие того или иного физиологического ответа организма пациента на НПВС, – свойства самого лекарства, генетический полиморфизм, микробиота кишечника, характер питания, соматические заболевания, сопутствующий прием других лекарственных препаратов и т. д. В заключение рассмотрены основные перспективы и направления, в которых ведется поиск не менее эффективной и более безопасной альтернативы НПВС – двойные блокаторы циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты, NO- и H<sub>2</sub>S-высвобождающие препараты, ингибиторы микросомальной простагландин-Е-синтетазы (mPGES-1) и агонисты EP-рецепторов, влияющих на низшие, конечные звенья ЦОГ-пути, искусственные аналоги резолвинов, эндогенные регуляторы воспаления и т. д. И пока ни один из этих препаратов не был допущен в клиническую практику мы должны учиться рационально использовать уже имеющиеся в наличии НПВС, подбирая наиболее эффективную и безопасную тактику для каждого пациента.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, воспаление, НПВС-гастропатия, циклооксигеназа, селективные ингибиторы ЦОГ, полиморфизм CYP2C9.

#### Abstract

Until now, selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase (COX) remain the most effective medicines for the treatment of inflammatory pain. However, their use is associated with undesirable adverse effects – gastrointestinal, cardiovascular, urinary, hepatic, etc. In this regard, a huge number

of patients do not receive adequate anti-inflammatory and analgesic therapy, which significantly worsens their quality of life and causes great economic losses. With the increase of the average human life expectancy, the need for drugs of this effect is steadily increasing, and the problem of effective and safe treatment of inflammatory pain is becoming more and more urgent and gaining global significance.

In the review, there are considered the main side effects associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the mechanisms of their development, and the ways of prevention. The factors that influence the development of one or another physiological response of the patient's body to NSAIDs are also considered – the properties of the drug itself, genetic polymorphism, intestinal microbiota, diet, somatic diseases, concomitant intake of other drugs, etc. In conclusion, the main prospects and directions are considered, where the search for an alternative to NSAIDs is going, which is equally effective and more safe – double blockers of the cyclooxygenase and lipoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism, NO- and H<sub>2</sub>S-releasing drugs, inhibitors of microsomal prostaglandin E-synthetase (mPGES-1) and EP-receptor agonists, affecting the final links of the COX pathway, artificial analogs of resolvins, endogenous regulators of inflammation, etc. And while none of these drugs has been allowed into clinical practice, we should learn to use the NSAIDs rationally, choosing the most effective and safe tactics for each patient.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, inflammation, NSAID-gastropathy, cyclooxygenase, selective COX inhibitors, CYP2C9 polymorphism.

Сегодня нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из наиболее широко назначаемых лекарственных средств. Они представляют собой обширную группу препаратов различной химической структуры, которые обладают противовоспалительным, жаропонижающим, анальгезирующим действием [1].

Первым представленным на рынке НПВС была ацетилсалициловая кислота (АСК), которая была выпущена в 1899 г. немецкой компанией Bayer AG под названием Аспирин® (Aspirin® TM). Следующими появились индометацин (Merck & Co, Rahway (USA), 1964) и ибупрофен (Boots (UK), 1969), и с тех пор было создано много лекарств с подобным механизмом действия [2].

НПВС пользуются большим спросом. Недавняя мировая статистика показала, что на НПВС расходуется примерно 7 миллиардов долларов в год, что составляет 2,5% всех расходов на лекарственные средства в мире [3]. И, согласно прогнозам, использование НПВС будет расти прежде всего благодаря повышению средней продолжительности жизни человека.

Спектр использования НПВС достаточно широк. Их назначают для избавления от боли и дискомфорта, возникающих при острых и хронических состояниях – при скелетно-мышечной боли, ревматоидном артрите [4], остеоартрите [5], ювенильном артрите, синдроме Рейтера, системной красной волчанке, ревматической лихорадке, тромбозе, перикардите, открытом артериальном протоке, дисменорее [6]. Они используются как антипиретики при лихорадке различного генеза, входят в состав симптоматических лекарств, которые используются при гриппе, острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), головной боли. НПВС имеют антитромбоцитарную активность, в связи с чем ацетилсалициловую кислоту (АСК) широко используют для профилактики тромбэмболических осложнений. Открытия последнего времени привели



к использованию НПВС при многих несуставных и безболевого состоянии, в патогенезе которых также присутствует воспалительный компонент, например, рак кишечника и простаты [7]. Изучается возможность использования НПВС при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваниях, резистентных депрессивных состояниях [8, 9], и на эту сферу использования возлагаются большие надежды.

Использование НПВС, кроме очевидной пользы, может принести и нежелательные эффекты, иногда тяжелые и даже летальные. Это, прежде всего, гастроинтестинальные, почечные и сердечно-сосудистые осложнения, которые значительно ограничивают использование этих средств. Несмотря на широкое разнообразие уже имеющихся НПВС, некоторые пациенты все же не могут получать адекватную противовоспалительную и обезболивающую терапию. Эти пациенты имеют значительное снижение качества жизни, часто ассоциированное с социальными и профессиональными ограничениями, депрессией [10]. Поэтому целью создания новых препаратов этой группы является не только большой коммерческий интерес фармацевтических компаний, но и изобретение максимально эффективных лекарств с минимальными побочными эффектами. И компании всего мира работают над созданием именно таких.

#### Классификация НПВС

НПВС можно классифицировать по их химической структуре, но для практикующего врача большее значение приобрела классификация НПВС по способности селективно ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ) – фермент, участвующий в синтезе простагландинов (ПГ) и простаноидов.

Существует три формы ЦОГ, из них только две принимают участие в процессах воспаления. ЦОГ-1 – конститутивный фермент, который экспрессируется во многих тканях в норме и ответственен за синтез физиологически важных ПГ, которые регулируют функцию желудочно-кишечного тракта, почек, свертываемость крови. ЦОГ-2, напротив,

Таблица 1  
Классификация НПВС по селективности по отношению к различным формам ЦОГ [69]

Выраженная селективность по отношению к ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота Индометацин Кетопрофен Кеторолак Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность к ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен
Приблизительно равное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Преимущественная селективность к ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Высокая селективность к ЦОГ-2	Целекоксиб Эторикоксиб Рофекоксиб

Table 1  
Classification of NSAIDs by selectivity in relation to various forms of COX [69]

Pronounced selectivity towards COX-1	Acetylsalicylic acid Indomethacin Ketoprofen Ketorolac Piroxicam Sulindak
Moderate selectivity for COX-1	Diclofenac Ibuprofen Naproxen
Approximately equal inhibition of COX-1 and COX-2	Lomoxicam
Preferential selectivity for COX-2	Etodolac Meloxicam Nimesulide Nabumeton
High selectivity for COX-2	Celecoxib Etoricoxib Rofecoxib

является индуцибельной, и ее экспрессия запускается воспалительными цитокинами, факторами роста в определенных ситуациях, например, при повреждении тканей организма. Этот фермент в основном катализирует синтез провоспалительных ПГ. В зависимости от избирательности подавления форм ЦОГ все НПВС делятся на те, что преимущественно ингибируют ЦОГ-2 (селективные), те, что преимущественно ингибируют ЦОГ-1, и те, что в одинаковой степени блокируют обе формы (табл. 1). В клинической практике две последние группы относят к неселективным ингибиторам ЦОГ.

#### Механизм действия НПВС

ЦОГ является одним из ключевых ферментов, принимающих участие в так называемом каскаде арахидоновой кислоты – цепи химических реакций, приводящих к развитию воспаления [11]. НПВС, блокируя ЦОГ, уменьшают биосинтез воспалительных медиаторов – простагландинов и простаноидов, и тем самым уменьшают воспалительный процесс. Этот механизм действия НПВС был впервые описан John R. Vane и Piper P.J. в 1969–1971 гг., и это открытие было отмечено Нобелевской премией (John R. Vane, 1982 г.).

Под действием фосфолипазы  $A_2$  из фосфолипидов клеточной мембраны образуется арахидоновая кислота. ЦОГ является первым ферментом в цепи, который превращает арахидоновую кислоту в простагландин  $G_2$  (ПГ  $G_2$ ), затем пероксидаза метаболизирует ПГ  $G_2$  до ПГ  $H_2$ , который в свою очередь превращается уже под действием специфических клеточных и тканевых изомераз в первичные простагландины, среди которых ПГ  $D_2$ , ПГ  $E_2$ , ПГ  $F_{2\alpha}$ , ПГ  $I_2$  и тромбоксан  $A_2$ . НПВС блокируют ЦОГ и тем самым уменьшают продукцию этих простагландинов из арахидоновой кислоты, приводя к своим эффектам. Так, имеющиеся данные утверждают, что именно уменьшение продукции ПГ  $E_2$  и ПГ  $I_2$  приводит к антипиретическому, анальгетическому и противовоспалительному эффектам [15]. Но угнетение синтеза простагландинов и простаноидов, кроме полезных, имеет и негативные побочные последствия.

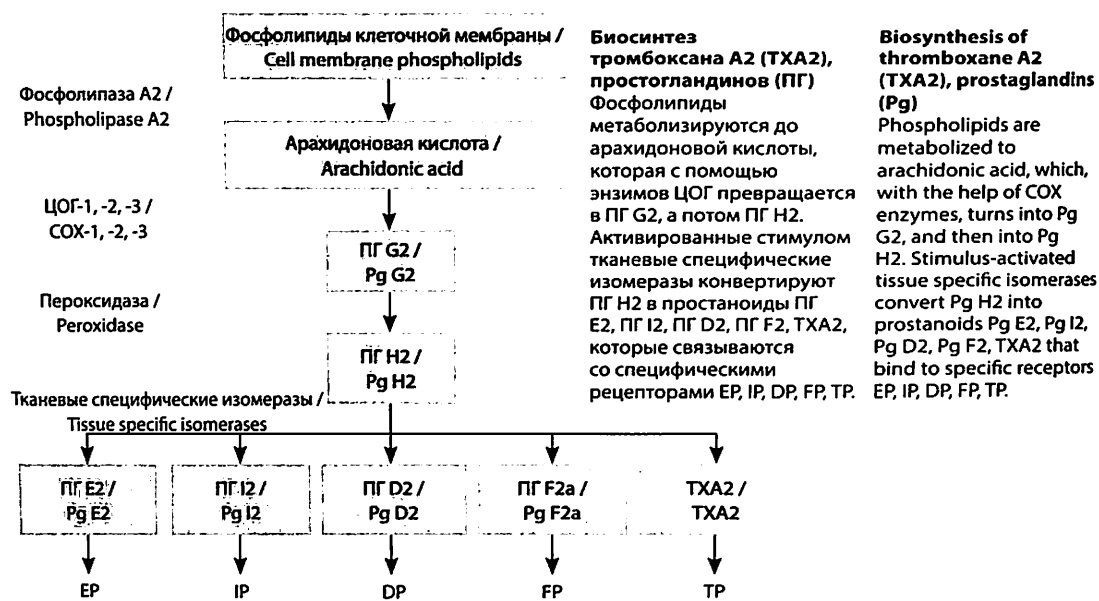


Рис. 1. Каскад арахидоновой кислоты и образование простагландинов [12–14]

Fig. 1. The cascade of arachidonic acid and the formation of prostaglandins [12–14]

**Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта**

Простагландины, образуемые под действием физиологической изоформы ЦОГ-1, являются биологически активными веществами, местными тканевыми регуляторами, которые вырабатываются и в здоровом состоянии, обеспечивая функционирование тканей и органов.

Так, в норме простагландин E<sub>2</sub> образуется в слизистой оболочке желудка и вызывает снижение секреции соляной кислоты, повышение секреции слизи, бикарбонатов, сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ. ПГ I<sub>2</sub> образуется в эндотелии сосудов и вызывает вазодилатацию. Блокада ЦОГ-1 приводит к угнетению синтеза вышеупомянутых простагландинов, из-за чего возникают уменьшение кровоснабжения слизистой оболочки желудка, отек, гибель клеток слизистой оболочки и повышение их проницаемости, а также нарушение моторики желудочно-кишечного тракта [16, 17]. В 1986 г. был введен термин «НПВС-гастропатия» (Roth S.H. et al.), которым обозначают любое повреждающее действие НПВС на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Эти же авторы установили, что у 68% пациентов, которые систематически принимают НПВС не менее 6 недель, при эндоскопии выявляют геморрагии и эрозии на слизистой оболочке желудка, пищевода, двенадцатиперстной кишки, а у 15% – язвы [18–21].

Использование коксибов – селективных ингибиторов ЦОГ-2, имеет больший профиль безопасности в отношении желудочно-кишечных осложнений по сравнению с неселективными НПВС, и демонстрирует на 50% меньше случаев гастропатии [22, 23], однако это преимущество нивелируется, если пациенты дополнительно получают низкие дозы АСК в связи с кардиоваскулярными причинами [24].

Ошибочно считать, что селективные НПВС не вызывают ЖКТ-осложнений. Это объясняется защитной ролью ЦОГ-2. Как было отмечено выше, ЦОГ-2 производится в тканях при их стимуляции, например, воспалении в зоне язвы, обеспечивая поставки ПГ E<sub>2</sub>. Этот ПГ является важным компонентом для клеточной пролиферации и ангиогенеза в процессе заживления язвы. Блокада ЦОГ-2 приводит к повышению поступления лейкоцитов и препятствует процессу заживления дефекта [25].

Согласно данным, полученным в открытом рандомизированном исследовании 4035 пациентов с остеоартрозом, частота гастропатии при приеме различных НПВС составила для коксибов – 1,3%, для неселективных НПВС – 2,4% (рис. 2) [21, 26]. Таким образом, частота НПВС-гастропатий при приеме коксибов вдвое меньше, чем при приеме неселективных НПВС.

Некоторые факторы, такие как наличие желудочно-кишечных расстройств в анамнезе, возраст старше 65 лет, тяжелые сопутствующие заболевания, особенно с печеночной, почечной недостаточностью, одновременный прием кортикостероидов, антикоагулянтов, низких доз АСК, метотрексата, циклоспорина А, длительный прием НПВС в больших дозах, способствуют развитию НПВС-гастропатии [21, 27, 28].

Согласно рекомендациям American College of Gastroenterology (2009), пациентам с высоким и умеренным рисками гастропатии (табл. 2) лучше воздержаться от назначения НПВС [29] или назначать селективные ЦОГ-2-ингибиторы в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Такая тактика в исследованиях показывает наименьшие риски развития клинически проявляющихся гастроинтестинальных осложнений по сравнению с применением селективных ЦОГ-2-ингибиторов изолированно или комбинации неселективных ингибиторов с ИПП [30].

Топикальные формы НПВС также показали снижение риска НПВС-гастропатии, что связано с уменьшением системного действия препаратов [31, 32].

Однако нужно иметь в виду, что ИПП доказали свои защитные свойства только в отношении желудка, но и показали способность повышать риски поражения тонкого кишечника [33, 34]. Если поражения верхних отделов ЖКТ обращают на себя внимание как пациента (из-за яркой

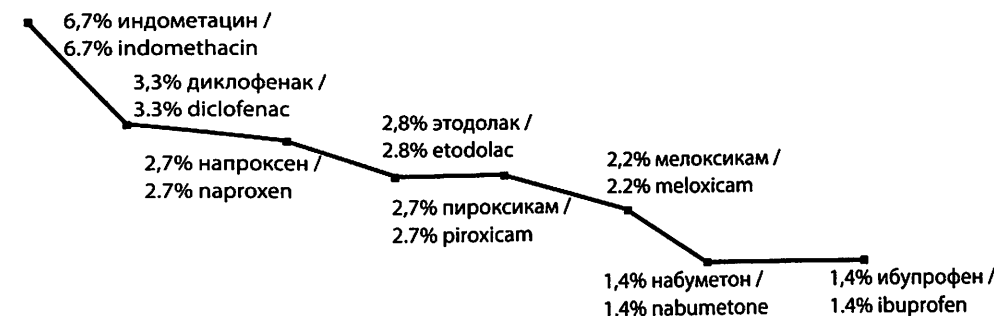


Рис. 2. Частота гастропатии при приеме различных НПВС [21, 26]

Fig. 2. The frequency of gastropathy when taking various NSAIDs [21, 26]





Таблица 2  
Оценка степени риска НПВС-гастропатии [21]

Степень риска	Факторы риска
Высокий риск	Осложненная язва, особенно свежая; > 2 факторов риска
Умеренный риск	Наличие 1–2 факторов риска: – возраст старше 65 лет; – высокие дозы НПВС; – неосложненная язва в анамнезе; – одновременный прием АСК (в том числе в небольших дозах), кортикостероидов или антикоагулянтов
Низкий риск	Отсутствуют факторы риска

Table 2  
Assessment of the risk of NSAID gastropathy [21]

Risk degree	Risk factors
High risk	Complicated ulcer, especially fresh; > 2 risk factors
Moderate risk	Presence of 1–2 risk factors: – age over 65; – high doses of NSAIDs; – history of uncomplicated ulcer; – concomitant use of ASA (including small doses), corticosteroids or anticoagulants
Low risk	No risk factors

клинической картины – боль, изжога, тошнота, рвота), так и врача (благодаря фиброгастроуденоскопии (ФГДС)), то выявление поражений нижних отделов ЖКТ затруднительно и требует дополнительных исследований. Поэтому побочные эффекты НПВС на кишечник могут долго оставаться незамеченными, бессимптомными, особенно на ранних стадиях, а затем обернуться тяжелыми последствиями, вплоть до стриктур просвета кишки. Популярны сейчас кишечнорастворимые формы лекарств и формы с замедленным высвобождением препарата могут несколько уменьшить осложнения со стороны желудка, но повышают риски поражения кишечника [35–37].

#### Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС)

С момента появления первых неселективных НПВС желудочные осложнения считались единственной и самой большой проблемой их использования, и после утверждения FDA первого коксиба в 1999 г. – рофекоксиба (Vioxx®, Merck & Co.), появилась уверенность в том, что проблема побочных реакций НПВС решена навсегда. Рофекоксиб является высокоселективным блокатором ЦОГ-2, то есть он не действует на ЦОГ-1 и не вызывает ЦОГ-1-зависимых побочных реакций со стороны ЖКТ [38]. В период с 1999 по 2004 г. были открыты другие селективные ЦОГ-2-ингибиторы – целекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб. И хотя единственным преимуществом коксибов по сравнению с неселективными НПВС являются менее выраженные желудочно-кишечные осложнения, агрессивная реклама создала впечатление большей эффективности этих средств в лечении воспаления и боли. В начале XXI в. коксибы считались «золотым стандартом» терапии НПВС, и в некоторых

регионах они практически полностью вытеснили традиционные неселективные НПВС. Однако уже первые масштабные исследования, такие как Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR), показали 5-кратное возрастание рисков возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, принимавших рофекоксиб в сравнении с группой пациентов, принимавших напроксен. Другие исследования подтвердили значительное возрастание рисков развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, сердечной недостаточности, что привело к изъятию препарата с рынка в 2004 г. [38].

Исследования по целекоксибу (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study – CLASS) в сравнении с диклофенаком и ибупрофеном, эторикоксибу в сравнении с диклофенаком (Multimodal Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term – MEDAL) не выявили значительной разницы по сердечно-сосудистым рискам [39]. Дальнейшие исследования показали, что сердечно-сосудистые побочные эффекты имеют все НПВС, кроме напроксена в стандартных дозах и ацетилсалициловой кислоты [40].

На заседании Консультативного комитета по артриту и Комитета по вопросам безопасности лекарственных средств и управления рисками (10.02 – 11.02.2014) были сделаны выводы, что прием любых НПВС сопровождается возрастанием рисков развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта уже на первых неделях приема, и эти риски продолжают расти с увеличением длительности использования НПВС и с повышением их доз. Риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает вне зависимости от наличия или отсутствия уже имеющейся патологии сердечно-сосудистой системы или других факторов риска. Исследование показало значительное возрастание частоты летальных исходов у пациентов, принимающих НПВС, в течение первого года после инфаркта миокарда по сравнению с такими же пациентами, не принимающими НПВС [41].

Развитие нежелательных сердечно-сосудистых эффектов и повышение сердечно-сосудистых рисков при приеме НПВС большинство экспертов расценивают с точки зрения антагонистического влияния метаболитов ЦОГ – тромбоксана  $A_2$  и простагландина  $I_2$  на тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз. Селективные НПВС уменьшают образование простагландина  $I_2$  без влияния на синтез тромбоксана  $A_2$ , усиливая эффекты последнего. Это явление приводит к облегчению взаимодействия тромбоцитов с нейтрофилами в стенке и провоцирует развитие тромбозов [42–45].

В когортном исследовании 107 092 датчан с хронической сердечной недостаточностью коэффициент опасности смерти составил 2,08 (1,95–2,21) для диклофенака, 1,75 (1,58–1,82) для целекоксиба, 1,7 (1,58–1,82) для рофекоксиба, 1,31 (1,25–1,37) для ибупрофена, 1,22 (1,07–1,39) для напроксена, 1,28 (1,21–1,35) для других НПВС [46]. Авторы подчеркнули зависимость между дозой и кардиотоксичностью. Побочные эффекты были объяснены тромбогенными свойствами некоторых НПВС, способностью вызывать артериальную гипертензию, нарушать функцию почек и, возможно, миокарда, особенно на фоне уже имеющейся сердечной недостаточности. Кардиоваскулярные осложнения в большей степени связывают с ингибированием ЦОГ-2.



Большинство источников выделяют ибупрофен (при суточной дозе менее 1200 мг) и напроксен как наиболее безопасные для сердечно-сосудистой терапии [47].

Умеренно селективные ингибиторы ЦОГ (например, мелоксикам) имеют меньшие сердечно-сосудистые риски по сравнению с высокоселективными и одновременно более низкие ЖКТ-риски по сравнению с неселективными.

Добавление к селективным ингибиторам ЦОГ-2 небольших доз ацетилсалициловой кислоты, которая имеет ЦОГ-1-селективные свойства, уменьшает кардиоваскулярный риск в сравнении с пациентами, которые не принимают АСК [48]. Пациенты с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией, которым показано применение малых доз АСК, не должны прекращать ее прием даже при назначении НПВС. Противопоказания к приему всех НПВС имеют пациенты, которые готовятся к операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) или только что ее перенесли [104].

Что касается диклофенака, который до сих пор остается наиболее широко используемым НПВС в мире [55], Комитет по оценке рисков фармакологического надзора Европейского агентства по лекарственным средствам рекомендовал обновить рекомендации по лечению диклофенаком в свете результатов общеевропейского обзора сердечно-сосудистой безопасности НПВС. Обзор выявил дополнительные доказательства того, что артериальный тромботический риск для диклофенака подобен риску для селективных ингибиторов ЦОГ-2. Лечение диклофенаком следует начинать только после тщательного исследования пациентов со значимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение). Новые рекомендации по лечению диклофенаком применяются к системным препаратам (например, таблеткам, капсулам, суппозиториям и инъекционным формам) и не применяются к топическим (то есть гелевым или кремовым) составам.

В Англии были четко сформулированы противопоказания для приема натрия диклофенака – ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–IV функциональных классов (ФК) по NYHA. Кроме того, при назначении диклофенака врач должен исключить факторы риска – сахарный диабет, курение, гиперлипидемию и другие [49].

Известно, что системные воспалительные процессы, например, ревматоидный артрит, сами по себе влияют на сердечно-сосудистую систему, повышая риск осложнений по сравнению с общей популяцией [50–54]. Практически невозможно дифференцировать между кардиоренальными эффектами НПВС и теми, которые приписываются ревматоидному артриту или другому системному воспалительному процессу. Кроме того, воспалительный процесс может влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств и приводить к уменьшению фармакологического эффекта от приема некоторых лекарств, используемых для лечения сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, сопутствующая системная воспалительная патология добавляет дополнительные проценты к кардиоваскулярным рискам при лечении НПВС [54]. Но, с другой стороны, учитывая, что воспаление

само по себе является фактором риска кардиоваскулярных осложнений и смерти, НПВС-контролируемое воспаление теоретически должно все же устранять причину повышенных кардиоваскулярных рисков [57]. Так, исследование когорты пациентов с колоректальным раком показало снижение показателей смертности при длительном приеме НПВС [56].

#### Побочные эффекты со стороны мочевыделительной системы

Сообщается, что у 1–5% пациентов, принимающих НПВС, наблюдаются побочные эффекты со стороны мочевыделительной системы [58], которые варьируют от ретенции электролитов и снижения клубочковой фильтрации до развития нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности (ХПН). Эти явления могут быть кратковременными и обратимыми после отмены НПВС. Частота их возникновения и тяжесть зависят от таких факторов, как сопутствующий сахарный диабет, сердечная недостаточность, пожилой возраст, предшествующая дисфункция почек. Также доказана их зависимость от концентрации препарата в плазме, напрямую зависящая от дозы препарата, и от продолжительности приема НПВС, поэтому необходимо назначать препараты в терапевтических дозах и вести контроль за состоянием пациентов, имеющих факторы риска [58].

Одновременное назначение аминогликозидов, ингибиторов ангиотензин-превращающих ферментов (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина, диуретиков повышает риски развития острой почечной недостаточности [59]. Врач должен помнить об этих потенциально опасных взаимодействиях лекарственных средств при назначении НПВС.

#### Хондродеструкция или хондропротекция?

НПВС широко используются при заболеваниях суставов и позвоночника с целью обезболивания и восстановления их функции. Интересно, что пораженный хрящ более восприимчив к воздействию НПВС, чем здоровый. Эту «восприимчивость» можно объяснить повышенной доставкой лекарственного средства к гиперваскуляризованной синовиальной оболочке и через пенетрирующие зоны кальцификации субхондральные сосуды, повышением проникновения препарата через увеличенную площадь поверхности суставного хряща, измененными характеристиками электрического заряда и повышенной возбудимостью стимулированных воспалением хондроцитов [60, 61].

«Идеальный» НПВС не должен негативно влиять на здоровый хрящ и в то же время должен стимулировать синтез хрящевой ткани, замедлять резорбцию хряща и ингибировать синтез катаболических цитокинов в местах поражения.

Исследования *in vivo* на спонтанных или индуцированных моделях остеоартрита у животных показали повреждающий, нейтральный или протективный эффект на хрящевую ткань различных НПВС [62–68].

Так, салицилаты, ибупрофен, напроксен ингибируют синтез основных компонентов матрикса хряща, включая синтез протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуронатов, а также повышают их высвобождение. Индометацин ингибирует гликозилтрансферазу, которая принимает участие в синтезе полисахаридных цепей протеогликанов,



**Таблица 3**  
Классификация НПВС по влиянию на хрящевую ткань [68]

Хондродеструктивные	Хондронейтральные	Хондропротективные
Индометацин, ибупрофен, напроксен	Диклофенак, пироксикам	Ацеклофенак, кетопрофен, мелоксикам

**Table 3**  
Classification of NSAIDs by their effect on cartilage tissue [68]

Chondrodestructive	Chondroneutral	Chondroprotective
Indomethacin, ibuprofen, Naproxen	Diclofenac, piroxicam	Aceclofenac, ketoprofen, meloxicam

а также нарушает скорость инкорпорирования в них сульфатов. Напроксен достоверно уменьшает содержание протеогликанов и влияет на активность металлопротеинкиназ в суставном хряще, как это свойственно и нимесулиду. Негативное влияние НПВС на хрящевую ткань происходит также за счет нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях, активации цАМФ-зависимой киназы-А, нарушения белок-белковых взаимодействий на уровне клеточной мембраны. Подавляющее число НПВС ингибирует NO-индуцированный апоптоз, причем независимо от ингибирования ЦОГ-2 и продукции ПГ E<sub>2</sub>.

Некоторые НПВС, такие как тиапрофеновая кислота, диклофенак и пироксикам, не имеют такого сдерживающего эффекта на биосинтез гликозаминогликанов или протеогликанов при использовании их в терапевтических дозах [62, 67].

Хондропротективный эффект некоторых НПВС заключается в том, что они стимулируют хондроциты к выработке межклеточного вещества хрящевой ткани – протеогликанов, гликозаминогликанов и коллагена, которые необходимы для полноценного функционирования хряща. Кроме того, они предотвращают преждевременную гибель хондроцитов. В экспериментах некоторые НПВС демонстрируют хондропротективные свойства, подавляя ИЛ-1-опосредованную продукцию MMPs, экспрессию ИЛ-6 хондроцитами. Также благодаря своему основному метаболизму они подавляют проколлагеназу проMMP-1 и простромелизин проMMP-3 [67].

#### Лекарственные взаимодействия

Достаточно часто НПВС назначаются пациентам, которые принимают другие лекарственные средства, и при этом возникает необходимость учитывать возможность их взаимодействия друг с другом. Так, НПВС могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов, пероральных противодиабетических средств. В то же время они ослабляют эффекты гипотензивных средств, повышают токсичность антибиотиков-аминогликозидов, дигоксина и других лекарственных средств, что имеет существенное клиническое значение. Практические рекомендации на этот счет приведены в табл. 4.

Мы должны избегать одновременного назначения НПВС и диуретиков из-за ослабления диуретического эффекта с одной стороны, и с другой – из-за риска развития почечной недостаточности, о чем уже было сказано выше. Наиболее опасной является комбинация индометацина с триамтереном.

Многие препараты, которые назначаются одновременно с НПВС, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику [69]:

- алюминийсодержащие антациды – альмагель, маалокс и другие, холестирамин – ослабляют всасывание НПВС в желудочно-кишечном тракте. Поэтому одновременное назначение таких антацидов требует увеличения дозы НПВС, а между приемами холестирамина и НПВС необходимы временные интервалы не менее 4 часов;
- натрия бикарбонат усиливает всасывание НПВС в ЖКТ;
- глюкокортикоиды и медленно действующие базовые противовоспалительные средства (препараты золота, аминохинолины) усиливают противовоспалительное действие НПВС;
- наркотические анальгетики, анксиолитики и седативные средства усиливают обезболивающий эффект НПВС.

**Таблица 4**  
Влияние НПВС на эффекты других лекарственных средств [69]

Лекарственное средство	НПВС	Действие	Рекомендации
<b>Фармакокинетическое взаимодействие</b>			
Непрямые антикоагулянты	Фенилбутазон Оксифенбутазон	Замедление метаболизма в печени, усиление антикоагулянтного эффекта. Вытеснение из связей с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать назначения этих НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль
	Все, особенно ацетилсалициловая кислота		
Пероральные гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины)	Фенилбутазон Оксифенбутазон	Замедление метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта.	Избегать назначения этих НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль уровня сахара крови
	Все, особенно ацетилсалициловая кислота	Вытеснение из связей с белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	
Дигоксин	Все НПВС	Замедление почечной экскреции дигоксина при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых людей), повышение его концентрации в крови, повышение токсичности. При нормальной функции почек взаимодействие наиболее вероятно	Избегать назначения этих НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль клиренса креатинина и концентрации дигоксина в крови
Антибиотики-аминогликозиды	Все НПВС	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови



Окончание таблицы 4

Лекарственное средство	НПВС	Действие	Рекомендации
Метотрексат (высокие «ревматологические» дозы)	Все НПВС	Торможение почечной экскреции метотрексата, повышение его концентрации в крови и токсичности (взаимодействия с «ревматологической» дозой метотрексата не наблюдается)	Одновременное назначение противопоказано. Возможно использование НПВС в промежутках между курсами химиотерапии
Препараты лития	Все НПВС (в меньшей мере АСК и сулиндак)	Торможение почечной экскреции лития, повышение его концентрации в крови и токсичности	Использовать АСК или сулиндак, если необходимо назначение НПВС. Строгий контроль концентрации лития в крови
Фенитоин	Фенилбутазон Оксифенбутазон	Торможение метаболизма, повышение концентрации в крови и токсичности	Избегать назначения этих НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль концентрации фенитоина в крови
<b>Фармакодинамическое взаимодействие</b>			
Гипотензивные средства β-блокаторы Диуретики Ингибиторы АПФ	В большей степени индометацин, фенилбутазон, в наименьшей – сулиндак	Ослабление гипотензивного действия за счет торможения синтеза ПГ в почках (задержка натрия и воды) и сосудах (вазоконстрикция)	Использовать сулиндак и по возможности избегать других НПВС при артериальной гипертензии. Строгий контроль артериального давления. Возможно, усилить гипотензивную терапию
Диуретики	В наибольшей степени индометацин, фенилбутазон, в наименьшей – сулиндак	Ослабление диуретического и натрийуретического действия, ухудшение состояния при СН	Избегать НПВС (кроме сулиндака) при СН, строго контролировать состояние пациента
Непрямые антикоагулянты	Все НПВС	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений вследствие повреждения слизистой оболочки и торможения агрегации тромбоцитов	Избегать НПВС, при возможности
<b>Комбинации повышенного риска</b>			
Диуретики	Все (в меньшей степени сулиндак)	Повышенный риск почечной недостаточности	Комбинация противопоказана
Триамтерен	Индометацин	Высокий риск развития острой почечной недостаточности	Комбинация противопоказана
Все калийсберегающие	Все НПВС	Высокий риск гиперкалиемии	Избегать таких комбинаций или строго контролировать уровень калия в плазме

Table 4  
The effect of NSAIDs on the effects of other drugs [69]

Drug	NSAIDs	Effect	Recommendations
<b>Pharmacokinetic interaction</b>			
Indirect anticoagulants	Phenylbutazone Oxyphenbutazone Everything, especially acetylsalicylic acid	Slowing down the metabolism in the liver, increasing the anticoagulant effect. Displacement from bonds with plasma proteins, enhancement of the anticoagulant effect	Avoid prescribing these NSAIDs if possible or monitor closely
Oral hypoglycemic agents (sulfonylurea derivatives)	Phenylbutazone Oxyphenbutazone Everything, especially acetylsalicylic acid	Slowdown of metabolism in the liver, increased hypoglycemic effect. Displacement from bonds with plasma proteins, increased hypoglycemic effect	Avoid prescribing these NSAIDs, if possible, or keeping blood sugar tightly controlled
Digoxin	All NSAIDs	Slowing down the renal excretion of digoxin with impaired renal function (especially in young children and the elderly), increasing its concentration in the blood, increasing toxicity. Interaction is least likely with normal renal function	Avoid prescribing these NSAIDs, if possible, or closely monitor creatinine clearance and blood digoxin concentration
Antibiotics-aminoglycosides	All NSAIDs	Inhibition of renal excretion of aminoglycosides, increasing their concentration in the blood	Strict control of the concentration of aminoglycosides in the blood
Methotrexate (high «non-rheumatologic» doses)	All NSAIDs	Inhibition of renal excretion of methotrexate, increase of its concentration in the blood and toxicity (no interaction with the «rheumatologic» dose of methotrexate is observed)	Simultaneous administration is contraindicated. It is possible to use NSAIDs in the intervals between chemotherapy courses
Lithium preparations	All NSAIDs (to a lesser extent ASA and sulindac)	Inhibition of renal excretion of lithium, increase of its concentration in the blood and toxicity	Use ASA or sulindac if NSAIDs are needed. Strict control of blood lithium concentration
Phenytoin	Phenylbutazone Oxyphenbutazone	Inhibition of metabolism, increased blood concentration and toxicity	Avoid prescribing these NSAIDs, if possible, or closely monitor blood phenytoin levels
<b>Pharmacodynamic interaction</b>			
Antihypertensive drugs β-blockers Diuretics ACE inhibitors	Especially indomethacin, phenylbutazone, to a lesser extent - sulindac	Weakening of the hypotensive effect due to inhibition of the synthesis of PG in the kidneys (sodium and water retention) and vessels (vasoconstriction)	Use sulindac and, if possible, avoid other NSAIDs for hypertension. Strict blood pressure control. Possibly intensify antihypertensive therapy
Diuretics	Indomethacin, phenylbutazone especially, to a lesser extent - sulindac	Weakening of diuretic and natriuretic action, worsening of the condition in heart failure	Avoid NSAIDs (other than sulindac) in heart failure, strictly monitor the patient's condition
Indirect anticoagulants	All NSAIDs	Increased risk of gastrointestinal bleeding due to mucosal damage and inhibition of platelet aggregation	Avoid NSAIDs if possible
<b>High risk combinations</b>			
Diuretics	Everything (to a lesser extent sulindac)	Increased risk of kidney failure	The combination is contraindicated
Triamteren	Indomethacin	High risk of developing acute renal failure	The combination is contraindicated
All potassium-sparing	All NSAIDs	High risk of hyperkalemia	Avoid such combinations or strictly control plasma potassium levels

Даже однократное введение неселективного НПВС пациентам с ХСН, ФК III–IV может приводить к развитию рефрактерности к ингибиторам АПФ [104].

**Фармакогенетика**

С развитием фармакогенетики были открыты гены, отвечающие за формирование разнообразных физиологических ответов на НПВС.



Полиморфизм генов обуславливает синтез ферментов с измененной активностью, что может влиять на фармакокинетику или фармакодинамику препарата, изменяя эффективность и профиль токсичности. Такие «генетические особенности» могут определять до 50% всех атипичных фармакологических ответов – от полной неэффективности лекарственных средств к появлению нежелательных реакций [105–107]. Генетические полиморфизмы влияют на все этапы фармакокинетики и фармакодинамики препаратов – абсорбции в ЖКТ, метаболизма различными ферментами, элиминации мембранными транспортерами, взаимодействия с фармакологическими мишенями.

Исследования последних лет показывают наиболее значимые связи полиморфизма гена CYP2C9, кодирующего основной фермент биотрансформации НПВС в печени [108, 109]. Показано, что полиморфизм гена CYP2C9 может влиять на фармакокинетику таких НПВС, как диклофенак, ибупрофен, лорноксикам, мефенаминовая кислота, пироксикам, целекоксиб и др. Кроме того, для метаболизма диклофенака, ибупрофена, теноксикама, целекоксиба имеет значение изоформа CYP2C8 (табл. 5). В исследованиях у носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 отмечались более высокие значения максимальной концентрации в плазме крови и площади под фармакокинетической кривой (AUC), замедление скорости метаболизма и снижение клиренса препарата по сравнению с лицами, которые имели генотип CYP2C9\*1/\*1 [110]. Клиническими последствиями подобного воздействия может быть развитие НПВС-гастропатий. Наиболее клинически значимые изменения фармакокинетики для носителей CYP2C9\*3 обнаружены для целекоксиба и флурбипрофена, из-за чего FDA внесла дополнения в инструкции этих препаратов с рекомендациями к снижению их доз в случаях повышенного риска [71, 74].

Глюкуронизация – это процесс добавления глюкуроновой кислоты к полярным молекулам с целью облегчения последующей их экскреции, является важным путем метаболизма II фазы для таких НПВС,

Таблица 5  
Влияние генетического полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику НПВС [71–74]

Лекарственное средство	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Целекоксиб	Не влияет	Значительно снижает клиренс (на 32% для гетерозигот и на 76% для гомозигот)
Диклофенак	Не влияет	Незначительно снижает клиренс (на 5–15%)
Ибупрофен	Незначительно снижает клиренс (на 4–16%) CYP2C8*2,*4 снижает клиренс	Значительно снижает клиренс (на 35% для гетерозигот, на 83% для гомозигот) и для CYP2C8*3
Флурбипрофен	Не влияет	Значительно снижает клиренс (на 50%)
Лорноксикам	Нет данных	Значительно снижает клиренс (на 40%)
Пироксикам	Значительно снижает клиренс (на 65%)	Значительно снижает клиренс (на 65%)
Теноксикам	Значительно снижает клиренс (на 30%)	Значительно снижает клиренс (на 45%)
Напроксен	Нет данных	Не влияет

Table 5  
The effect of CYP2C9 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of NSAIDs [71–74]

Drug	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Celecoxib	Does not affect	Significantly reduces clearance (32% for heterozygotes and 76% for homozygotes)
Diclofenac	Does not affect	Slightly reduces clearance (by 5–15%)
Ibuprofen	Slightly reduces clearance (by 4–16%) CYP2C8 * 2, * 4 reduces clearance	Significantly reduces clearance (35% for heterozygotes, 83% for homozygotes) and for CYP2C8 * 3
Flurbiprofen	Does not affect	Significantly reduces clearance (by 50%)
Lornoxicam	There is no data	Significantly reduces clearance (by 40%)
Piroxicam	Significantly reduces clearance (by 65%)	Significantly reduces clearance (by 65%)
Tenoxicam	Significantly reduces clearance (by 30%)	Significantly reduces clearance (by 45%)
Naproxen	There is no data	Does not affect

как ибупрофен, диклофенак, этодолак, индометацин, целекоксиб и другие, а для АСК, кетопрофена, напроксена, сулиндака этот путь метаболизма является главным [72, 74]. Глюкуронизация происходит с помощью фермента уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT), имеющей большое количество аллельных вариантов [74, 75]. Исследования фармакокинетики и фармакодинамики НПВС при различных аллельных вариантах UGT не выявили ассоциации между генотипом и осложнениями со стороны ЖКТ [71, 76], но была обнаружена ассоциация между аллелями UGT2B7 и развитием гепатотоксичности диклофенака. Такую же ассоциацию продемонстрировали CYP2C8, которая описана выше, и ABC2, кодирующая транспортер MRP2, способствующий экскреции реактивного метаболита диклофенака с желчью [77].

Рассматривая фармакогенетику НПВС логично было бы предположить корреляцию между генетическими вариациями фармакологических мишеней НПВС – ЦОГ-1 (PTGS1) и ЦОГ-2 (PTGS2) и биохимическими ответами на НПВС. Результаты многих исследований не было доказано влияния аллелей на токсичность со стороны ЖКТ. Когортное исследование Recurrence and Inflammation in the Acute Coronary Syndromes Study показало роль аллелей PTGS1 (rs10303135 и rs12353214) в развитии кардиотоксичности селективных ЦОГ-2 НПВС (рофекоксиб, целекоксиб) [78].

Другие исследования показали протективную роль аллельных вариантов: носители PTGS1 rs3842787 и PTGS2 rs20417 имеют значительное снижение риска развития колоректального рака на фоне приема НПВС [79].

В некоторых исследованиях доказывается изменение анальгетического ответа при экспрессии аллельных генов, кодирующих ферменты ЦОГ-1 (для ибупрофена) и ЦОГ-2 (для рофекоксиба) [80].

#### Другие возможные причины variability эффектов НПВС

Все больше данных поступает о том, что человеческая микробиота – целая община бактерий, вирусов, архибактерий, грибов и других микроорганизмов, которые могут влиять не только на состояние здоровья или болезни, но и на ответ на медикаменты [80].

Микробиота может вносить свой вклад в развитие воспалительного компонента боли через взаимодействие с иммунной системой [81], продукцию иммуномодулирующих метаболитов [82] или через прямую



активацию ноцицепторов [83]. Исследования, изучающие ось «кишечник – мозг», показали, что микробиота может модулировать когнитивные и эмоциональные процессы, включая в том числе и восприятие боли [84–86]. Микробиота может влиять на фармакокинетику НПВС, деконъюгируя глюкуронированные метаболиты, облегчая кишечно-печеночную циркуляцию [83].

Исследования *in vitro* показывают изменение активности НПВС при контакте с неструктурными жирными кислотами [87–89].

Анальгетические эффекты НПВС могут быть изменены взаимодействием с другими липидными медиаторными путями. Ингибируя циклооксигеназный путь, лечение НПВС приводит к метаболизму арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути, или цитохромному (P450) – CYP. На моделях воспалительной боли лечение НПВС повышает уровни CYP-дериватных эйкозаноидов, эпоксиэйкозатриеновых кислот (EET) и дигидроксиэйкозатриеновых кислот (DHET) [90]. EET демонстрируют потенциальные противовоспалительные [91] и обезболивающие [92] свойства, метаболизируются растворимой эпоксидгидролазой (sEH) до менее активной DHET. Поэтому одновременное назначение НПВС и sEH-ингибиторов обнаруживает дополнительные анальгетические эффекты на моделях воспалительной боли [90].

НПВС также повышают уровни эндоканнабиноидов, которые метаболизируются ЦОГ-2 [93], поэтому их анальгетический эффект частично реализуется через эндоканнабиноидную стимуляцию. Омега-3 жирные кислоты и их эпоксидные метаболиты также показывают противовоспалительный и обезболивающий эффекты [94, 95]. Дополнительные исследования необходимы для оценки, насколько лечение НПВС влияет на другие метаболические липидные пути при болевых синдромах, а также насколько диетическое насыщение омега-3 жирными кислотами может влиять на анальгетический эффект НПВС.

#### Выводы и перспективы

Селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ остаются наиболее эффективными лекарствами для лечения воспалительной боли, но их использование ассоциировано с нежелательными побочными эффектами.

Для уменьшения негативных явлений изучается возможность влияния на фармакокинетику и фармакодинамику НПВС различных факторов со стороны организма, особенностей заболевания, внешних факторов, а также изучаются свойства самих лекарственных средств.

Были предприняты попытки обхождения побочных эффектов путем модификации НПВС различных химических групп. Например, использование топикальных форм снижает системные концентрации препаратов, тем самым снижая риск побочных явлений; использование фиксированных комбинаций с другими препаратами, например, мизопростолом (синтетическим аналогом простагландина) или омега-3 жирными кислотами (ИПП); создание неионизированных, или наноформ, которые быстро всасываются и снижают риск осложнений со стороны ЖКТ. Все эти методы показывают некоторые преимущества, но тем не менее настоящего прорыва в лечении воспалительной боли сделано не было. Проводятся разработки новых групп препаратов, так называемых НПВС

3-го поколения, среди которых двойные ЦОГ и 5-ЛОГ – ингибиторы, дополнительно подавляющие липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, которая в повышенном количестве остается после блокады ЦОГ.

Перспективными сегодня считаются NO- или H<sub>2</sub>S-высвобождающие препараты, однако они еще требуют дальнейших клинических исследований до их внедрения в клиническую практику.

Активный поиск новых антифлогистиков направлен на создание ингибиторов микросомальной простагландин-Е-синтетазы (mPGES-1) и агонистов EP-рецепторов, влияющих на низшие, конечные звенья ЦОГ-пути [92–100]. mPGES-синтетаза является ферментом, который отвечает за конечный этап синтеза ПГ E<sub>2</sub>, который является важным медиатором боли и воспаления, а действие ПГ E<sub>2</sub> осуществляется путем связывания их с EP-рецепторами. Такие препараты теоретически были бы лучшей и безопасной альтернативой ингибиторам ЦОГ, показывая хороший противовоспалительный эффект и не вызывая присущие НПВС побочные эффекты. Но только тщательно разработанные клинические исследования прольют свет на их эффективность и профиль безопасности.

Еще одним перспективным направлением может стать создание искусственных аналогов резолвинов – мощных эндогенных регуляторов воспалительной реакции. Эти лекарства могут реализовать совсем другую концепцию – не гасить воспаление, а стимулировать его естественное завершение [101, 102]. Первый препарат этой группы уже проходит клиническую апробацию при синдроме «сухого глаза» [103].

Суммируя вышесказанное, до сих пор не сделано значительного прорыва в улучшении противовоспалительной терапии и разработке поколения более безопасных и высокоэффективных лекарств для подавления или модуляции воспаления и боли как адекватной альтернативы НПВС. Ближайшие 10 лет человечество еще будет широко использовать эту группу лекарственных средств, а следовательно, надо научиться использовать их рационально, в частности с наибольшей эффективностью при наименьших рисках побочных реакций.

#### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Vane J.R. (2000) The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 51, no 4, pp. 573–86.
2. Conaghan P.G. (2012) A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology international*, vol. 32, no 6, pp. 1491–502. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2263-6>
3. Bleumink G., Feenstra J., Sturkenboom M.C., Stricker B.H. (2003) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs*, vol. 63, no 6, pp. 525–534. doi:10.2165/00003495-200363060-00001
4. Poddubnyy D., Song I.H., Sieper J. (2009) A systematic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol*, vol. 27, no 4, pp. S148–S151.
5. McCarberg B., Tenzer P. (2013) Complexities in the pharmacologic management of osteoarthritis pain. *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 29, no 5, pp. 539–48. Available at: <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.785391>
6. American Society of Hospital P, American Society of Health System P, Teton Data S, StatiRefelectronic medical I. AHFS drug information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc; 2010.
7. Nishihara R., Lochhead P., Kuchiba A. (2013) Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer According to BRAF Mutation Status. *JAMA*, vol. 309, no 24, pp. 2563–71. doi:10.1001/jama.2013.6599
8. Cote S., Carmichael P., Verreault R. (2012) Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk of cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: J Alzheimer Asso.*, vol. 8, no 3, pp. 219–26.



9. Arvanitakis Z, Grodstein F, Bienias J. (2008) Relation of NSAIDs to incident AD, change in cognitive function, and AD pathology. *Neurology*, vol. 70, no 23 pp. 221–9.
10. Lajeunesse D, Massicotte F, Pelletier J, Martel-Pelletier J. (2003) Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander. *Mod Rheumatol*, vol. 13, pp. 7–14.
11. Smyth E, Grosser T, Wang M. (2009) Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res*, vol. 50, pp. 423–8.
12. Hariroroosh S, Jamali F. (2009) Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin on Drug Safety*, vol. 8, no 6, pp. 669–81.
13. Martel-Pelletier J, Pelletier J, Fahmi H. (2003) Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. *Semin Arthritis Rheum*, vol. 33, pp. 155–67.
14. Barkin R, Buvanendran A. (2004) Focus on the COX-1 and COX-2 agents: renal events of nonsteroidal and anti-inflammatory drugs-NSAIDs. *Am J Ther*, vol. 11, pp. 124–9.
15. Ricciotti E, FitzGerald G. (2011) Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 31, no 5, pp. 986–1000. doi:10.1161/ATVBAHA.110.207449
16. Dong J, Jiang D, Wang Z. (2013) Intra-articular delivery of liposomal celecoxib-hyaluronate combination for the treatment of osteoarthritis in rabbit model. *Int J Pharm*, vol. 441, pp. 285–90.
17. Fukai A, Kamekura S, Chikazu D. et al. (2012) Lack of a chondroprotective effect of cyclooxygenase 2 inhibition in a surgically induced model of osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheum*, vol. 64, pp. 198–203.
18. Roth S. (1996) NSAID gastropathy. A new understanding. *Arch Intern Med*, vol. 156, no 15, pp. 1623–8.
19. Roth S, Bennett R. (1987) Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy. Recognition and response. *Arch Intern Med*, vol. 147, no 12, pp. 2093–100.
20. Roth S. (1986) Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. We started it – can we stop it? *Arch Intern Med*, vol. 146, no 10, pp. 1075–76.
21. Shostak N., Klymenko O. (2013) Nesteroidnye protivovospalitelnye preparaty – sovremennyye aspekty eh prymereniya. *Clynicist*, vol. 3, pp. 53–61.
22. Panahfar A, Jaremko J, Tessier A. (2014) Development and reliability of a multi-modality scoring system for evaluation of disease progression in pre-clinical models of osteoarthritis: celecoxib may possess disease-modifying properties. *Osteoarthritis Cartil*, vol. 22, pp. 1639–50.
23. Cho H, Walker A, Williams J, Hasty K. (2015) Study of osteoarthritis treatment with anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase-2 inhibitor and steroids. *Biomed Res Int*, 595273.
24. Ou Y, Tan C, An H. (2012) The effects of NSAIDs on types I, II, and III collagen metabolism in a rat osteoarthritis model. *Rheumatol Int*, vol. 32, pp. 2401–5.
25. Jiang D, Zou J, Huang L. (2010) Efficacy of intra-articular injection of celecoxib in a rabbit model of osteoarthritis. *Int J Mol Sci*, vol. 11, no 10, pp. 4106–13. doi:10.3390/ijms11104106
26. Cryer B, Li C, Simon L.S. (2013) GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol*, vol. 108, no 3, pp. 392–400.
27. Hansen J, Hallas J, Lauritsen J, Bytzer P. (1996) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. *Scand J Gastroenterol Suppl*, vol. 31, no 2, pp. 126–30.
28. Shostak N., Ryabkova A., Saveliev V., Malyarova L. (2003) Clinico-instrumentalnaya charakteristika zheludочно-kyshechnyyh krvotecheniy, obuslovlennyyh nesteroidnymi protivovospalitelnyimi preparatami. *Exper Clin Gastroenterol*, vol. 6, pp. 91–4.
29. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A. et al. (2012) Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report, vol. 6, no 15, pp. 646–64.
30. Bedouet L, Pascale F, Bonneau M, Laurent A. (2015) In vitro evaluation of S-(+)-ibuprofen as drug candidate for intra-articular drug delivery system. *Drug Dev Ind Pharm*, vol. 41, pp. 85–94.
31. Klinge S, Sawyer G. (2013) Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. *Physic Sport Med*, vol. 41, no 2, pp. 64–74.
32. Brewer A, Pierchala L, Yanchick J. (2011) Gastrointestinal tolerability of diclofenac epolamine topical patch 1.3%: a pooled analysis of 14 clinical studies. *Postgrad Med*, vol. 123, no 4, pp. 168–76.
33. Jones P, Lamdin R. (2010) Oral cyclo-oxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury: systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Invest*, vol. 30, no 7, pp. 419–37.
34. Sostres C, Gargallo C, Arroyo M, Lanas A. (2010) Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 24, no 2, pp. 121–32.
35. Davies NM. (1999) Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe? *J Pharm Pharm Sci*, vol. 2, no 1, pp. 5–14.
36. Davies N., Jamali F. (1997) Influence of dosage form on the gastroenteropathy of flurbiprofen in the rat: evidence of shift in the toxicity site. *Pharm Res*, vol. 14, no 11, pp. 1597–600.
37. Khazaenia T, Jamali F. (2000) Evaluation of gastrointestinal toxicity of ibuprofen using surrogate markers in rats: effect of formulation and route of administration. *Clin Exp Rheumatol*, vol. 18, no 2, pp. 187–92.
38. Rainsford K. (2007) Anti-inflammatory drugs in the 21<sup>st</sup> century. *Subcell Biochem*, vol. 42, pp. 3–27.
39. Combe B, Swergold G, McLay J. et al. (2009) Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology*, vol. 48, no 4, pp. 425–32.
40. Alvarez-Soria M., Largo R., Santillana J. et al. (2006) Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis*, vol. 65, pp. 998–1005.
41. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch>.
42. Naumov A., Tkachova O., Khovavova N. (2019) K voprosu bezopastnosti nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov u patsientov s serdечно-sudustnym riskom. *Terapevticheskiy Arkhiv*, vol. 1, pp. 108–13.
43. Elliot M., Antman AH. (2007) A scientific statements use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation*, vol. 115, pp. 1634–42.
44. Lanas A., Tornero J., Zamorano J. (2010) Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*, vol. 69, no 8, pp. 1453–8.
45. Maillard M., Burnier M. (2006) Comparative cardiovascular safety of traditional NSAIDs. *Expert Opin Drug Saf*, vol. 5, pp. 83–94.
46. Gislason G., Rasmussen J., Abildstrom S. (2009) Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*, vol. 169, no 2, pp. 141–9.
47. Karateev A., Nasonov E., Yachno N. (2015) Clinicheskiye rekomendatsii "Ratsionalnoye primeneniye NPVS v klinicheskoj praktike". *Sovremennaya Revmatologiya*, vol. 1, pp. 4–23.
48. Belknap S. (2002). Review: studies on the cardiovascular effects of selective COX-2 inhibitors show mixed results. *ACP Journal club*, vol. 136, no 2, pp. 53.
49. Drug Safety Update, vol. 6, issue 11, June 2013: A2. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/diclofenac-new-contraindications-and-warnings>
50. Jamali F. (2007) Arthritis is associated with cardiovascular disease in the users of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med*, vol. 167, no 21, pp. 2371–2.
51. Kleinert S., Krueger K. (2011) Cardiovascular comorbidity and its risk factors in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*, vol. 70, no 6, pp. 464–72.
52. Mutru O., Laakso M., Isomaki H., Koota K. (1985) Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br. Med. J*, vol. 290 no 6484, pp. 1797–9.
53. Maradit-Kremers H., Nicola P., Crowson C. et al. (2005) Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, vol. 52, no 3, pp. 722–32.
54. Mayo P., Skelth K., Russell A., Jamali F. (2000) Decreased dromotropic response to verapamil despite pronounced increased drug concentration in rheumatoid arthritis. *B J Clin Pharmacol*, vol. 50, no 6, pp. 605–13.
55. McGettigan P, Henry D. (2013) Use of non-steroidal antiinflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS medicine*, vol. 10, no 2:e1001388.
56. Zell J., Ziogas A., Bernstein L. (2009) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on mortality after colorectal cancer diagnosis. *Cancer*, vol. 115, no 24, pp. 5662–71.
57. Horbach S., Lopes R., da CGJC et al. (2011) Naproxen as prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: the NAFARM randomized trial. *Am J Med*, vol. 124, no 11, pp. 1036–42.
58. Laufer S. (2004) Osteoarthritis therapy – are there still unmet needs? *Rheumatology (Oxford)*, vol. 43, Suppl 1, pp. i9–i15. doi:10.1093/rheumatology/keh103
59. Fournier J, Sommet A, Durrieu G. et al. (2014) Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*, vol. 28, no 2, pp. 230–5. doi:10.1111/fcp.12014
60. Brandt K., Slowman-Kovacs S. (1986) NSAIDs in treatment of osteoarthritis. *Clin Orthop*, vol. 213, pp. 86–91.
61. Palmoski M., Brandt K. (1985) Proteoglycan depletion, rather than fibrillation determines the effect of salicylate and indomethacin on osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*, vol. 28, pp. 407.
62. Nasonova V., Nasonov E. (2010) Ratsionalnaya farmacoterapiya revmaticheskikh zabolevaniy. M.: Compendium. 448 pp. (In Russian)
63. Dougados M. (1996) Recommendations for the registration of drug used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, vol. 55, pp. 552–7. doi:10.1136/ard.55.8.552
64. Aceclofenac. Almirall Prodespharma S.A. Barcelona, 2003. 120 p.
65. Murherjee P, Rachita C, Aisen P, Pasinetti G. (2001) Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol*, vol. 19, suppl. 22, pp. 7–11.
66. Ward D., Veys E., Bowdler J., Roma J. (1995) Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, vol. 14, pp. 656–62.
67. Huskisson E., Irani M., Murray F. (2000) A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm*, vol. 7, pp. 1–7.
68. Badokin V. (2013) Vliyaniye NPVS na metabolism sustavnogo chryashcha. *RMZh*, vol. 37, p. 1657. (In Russian)
69. Stranchunskiy L., Kozlov S. (2008) Nesteroidnyye protivovospalitelnyye sredstva: metodicheskoye posobiye. 54 pp. (In Russian)
70. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/>
71. Rollason V., Samer C., Daali Y., Desmeules J. (2014) Prediction by Pharmacogenetics of Safety and Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Curr. Drug Metab*, vol. 15, pp. 326–43.
72. Agúndez J., García-Martín E., Martínez C. (2009) Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 5, no 6, pp. 607–20.
73. Wyatt J., Pettit W., Hariroroosh S. (2012) Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J*, vol. 12, pp. 462–7.
74. Leonova M., Alymova E. (2018) Farmacogenetika nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov: sushestvuyushiy problem dlya klinicheskoy praktiki. *Medicinskiy Soviet*, vol. 21, pp. 204–9.
75. Stingl J., Bartels H., Viviani R. (2014) Relevance of DP glucuronosyl-transferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol. Ther*, vol. 141, no 1, pp. 92–116.
76. van Oijen M., Koetsier M., Laheij R. (2009) Genetic polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase 1A6 are not associated with NSAIDs-related peptic ulcer haemorrhage. *Drug Metab. Lett*, vol. 3, no 3, pp. 199–204.
77. Daly A., Althal G., Leathart J. (2007) Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCCC2 genotypes. *Gastroenterology*, vol. 132, pp. 272–81.
78. St Germaine C., Bogaty P., Boyer L. et al. (2010) Genetic polymorphisms and the cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Cardiol*, vol. 105, no 12, pp. 1740–5.
79. Nagao M., Sato Y., Yamauchi A. (2013) A meta-analysis of PTGS1 and PTGS2 polymorphisms and NSAID intake on the risk of developing cancer. *PLoS ONE*, vol. 8, no 8, e71126.
80. Lee Y., Kim H., Wu T. (2006) Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin. Pharmacol. Ther*, vol. 7, no 5, pp. 407–18.
81. Theken K. (2018) Variability in analgesic response to NSAIDs. *Prostag Oth Lipid M*, vol. 139, pp. 63–70.
82. Spanogiannopoulos P., Bess E., Carmody R., Turnbaugh P. (2016) The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat. Rev. Microbiol*, vol. 14, no 5, pp. 273–87. doi:10.1038/nrmicro.2016.17
83. Amaral F., Sachs D., Costa V. et al. (2008) Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 105, no 6, pp. 2193–7. doi:10.1073/pnas.0711891105
84. Vieira A., Macia L., Galvão I. (2015) A Role for Gut Microbiota and the Metabolite-Sensing Receptor GPR43 in a Murine Model of Gout. *Arthritis & Rheumatology*, vol. 67, no 6, pp. 1646–1656. doi:10.1002/art.39107
85. Chiu I., Heesters B., Ghasemlou N. et al. (2013) Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature*, vol. 5, no 501(7465), pp. 52–7. doi: 10.1038/nature12479.
86. Mayer E., Tillisch K., Gupta A. (2015) Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin. Invest*, vol. 125, no 3, pp. 926–38.

87. Dong L., Vecchio A., Sharma N. et al. (2011) Human cyclooxygenase-2 is a sequence homodimer that functions as a conformational heterodimer. *Biol Chem*, vol. 286, no 21, 19035–19046. doi:10.1074/jbc.M111.231969
88. Zou H., Yuan C., Dong L. et al. (2012) Human cyclooxygenase-1 activity and its responses to COX inhibitors are allosterically regulated by nonsubstrate fatty acids. *J Lipid Res*, vol. 2, no 53(7), pp. 1336–47. doi:10.1194/jlr.M026856
89. Yuan C., Sidhu R., Kuklev D. et al. (2009) Cyclooxygenase Allosterism, Fatty Acid-mediated Cross-talk between Monomers of Cyclooxygenase Homodimers. *J Biol Chem*, vol. 284, no 15, pp.10046–55. doi:10.1074/jbc.M808634200
90. Schmelzer K., Inceoglu B., Kubala L. (2006) Enhancement of antinociception by coadministration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and soluble epoxide hydrolase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 103, no 37, pp.13646–51. doi:10.1073/pnas.0605908103
91. Schmelzer K., Kubala L., John W., Newman J. et al. (2005) Soluble epoxide hydrolase is a therapeutic target for acute inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, no 28, pp. 9772–7. doi: 10.1073/pnas.0503279102
92. Inceoglu B., Jinks S., Ulu A. (2008) Soluble epoxide hydrolase and epoxyeicosatrienoic acids modulate two distinct analgesic pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no 48, pp. 18901–6.
93. Maccarrone M., Bab I., Biró T. et al. (2015) Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*, vol. 36, no 5, pp. 277–96. doi:10.1016/j.tips.2015.02.008.
94. Wagner K., Vito S., Inceoglu B., Hammock B. (2014) The role of long chain fatty acids and their epoxide metabolites in nociceptive signaling. *Prostaglandin Lipid M*, vol. 113–115, pp. 2–12. doi:10.1016/j.prostaglandins.2014.09.001.
95. Morisseau C., Inceoglu B., Schmelzer K. et al. (2010) Naturally occurring monoepoxides of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are bioactive antihyperalgesic lipids. *J Lipid Res*, vol. 51, no 12, pp. 3481–90. doi:10.1194/jlr.M006007
96. Karateev A., Karateev D., Davydov O. (2017) Bol i vospaleniye. Chast 2. Analgeticheskiy potencial protivovospalitelnykh preparatov. *Nauch. – Pract. Revmatologiya*, vol. 55, no 1, pp. 58–67.
97. Iyer J., Srivastava P., Dev R. (2009) Prostaglandin E(2) synthase inhibition as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*, vol. 13, no 7, pp. 849–65.
98. Mbalaviele G., Pauley A., Shaffer A. (2010) Distinction of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibition from cyclooxygenase-2 inhibition in cells using a novel, selective mPGES-1 inhibitor. *Biochem Pharmacol*, vol. 79, no 10, pp. 1445–54.
99. Ganesh T. (2014) Prostanoid receptor EP2 as a therapeutic target. *J Med Chem*, vol. 57, no 11, pp. 4454–65.
100. Sugita R., Kuwabara H., Kubota K. et al. (2016) Simultaneous inhibition of PGE2 and PGI2 signals is necessary to suppress hyperalgesia in rat inflammatory pain models. *Mediators Inflamm*, 19847840.
101. Headland S., Norling L. (2015) The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Semin Immunol*, vol. 27, no 3, pp. 149–60.
102. Serhan C., Dall' J., Colas R. et al. (2015) Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta*, vol. 1851, no 4, pp. 397–413.
103. Cholkar K., Gilger B., Mitra A. (2016) Topical delivery of aqueous micellar resorvin E1 analog (RX-10045). *Int J Pharm*, vol. 498, no 1–2, pp. 326–34.
104. Dolzhenko M. (2011) Zastosuvannya koksibov u klinichniy practytsi: za i protiv? *WebCardio.org* <http://www.webcardio.org/> (in Ukrainian)
105. Maslova I., Mykhailovska N., Slobodin T. Polymorphism CYP2C9 u hvoryh iz gostrym bolem u spiny ta yogo vpliv na efektyvnost lykuvannya nesteroidnymi protyzapalnymi zasobamy. *Lviv Clinical Bulletin*, vol. 1, no 29, pp. 34–8.
106. Bochkov N. (2002) Clinicheskaya Genetika: uchebnik dlya vuzov. M: Geotar-med. 447 pp. (in Russian)
107. Evans W., McLeod H. (2003) Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med*, vol. 6, no 348, pp. 538–49.
108. Kukes V. (2006) Clinicheskaya farmakologiya. M: Geotar-med, pp. 154–67 (in Russian)
109. Shvarts G. (2008) Entsiklopedicheskiy slovar terminov farmakologiyi, farmakoterapiyi i farmatsiyi. M: Littera, 576 pp. (in Russian)
110. Agúndez J., García-Martín E., Martínez C. (2009) Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 5, no 6, pp. 607–20.

Поступила/Received: 05.09.2020  
 Контакты/Contacts: mykhailovska.natalia@gmail.com

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ\* по медицинскому применению лекарственного средства ДИСПОРТ® (300 ЕДИНИЦ, 500 ЕДИНИЦ)

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ**  
 Комплекс ботулинический токсин типа А – гемагглютинин

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Блефароспазм
- Гемифациальный спазм
- Спастическая кривошея
- Симптоматическое лечение фокальной спастичности верхних конечностей у взрослых
- Гиперкинетические (мимические) складки (морщины) лица у взрослых
- Симптоматическое лечение подмышечного гипергидроза у взрослых, в случаях, когда гипергидроз влияет на качество повседневной жизни и местное лечение не обеспечивает достаточного эффекта.
- Симптоматическое лечение фокальной спастичности нижних конечностей у детей в возрасте 2 лет и старше.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

**Общие рекомендации.** Рекомендуемые дозы препарата Диспорт® специфичны только для данного лекарственного средства и не взаимозаменяемы с другими препаратами на основе ботулинического токсина типа А. Дозы выражаются в единицах (Ед).

Между двумя инъекциями препарата должен быть перерыв минимум в 12 недель. Лечение лекарственным средством Диспорт® должно проводиться только врачами, прошедшими специальную подготовку.

Компания Ипсен может помочь в обучении введению Диспорта®.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Диспорт® противопоказан к применению у пациентов с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата.

### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сообщалось о побочных эффектах вследствие распространения действия токсина на области, отдаленные от места введения (сухость во рту, чрезмерная мышечная слабость, нарушение глотания, аспирационная пневмония), которые в очень редких случаях могут привести к летальному исходу. Также сообщалось о реакциях гиперчувствительности.

В плацебо контролируемых клинических испытаниях сообщалось о следующей частоте возникновения побочных реакций: Очень часто (>1/10), часто (>1/100 до <1/10), нечасто (>1/1000 до <1/100), редко (>1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000).  
**Общие.** Со стороны нервной системы. Редко: невралгическая амиотрофия. Со стороны кожи и подкожных тканей. Нечасто: зуд. Редко: кожная сыпь. **Общие нарушения и реакции в месте введения.** Часто: астения, утомляемость, гриппоподобный синдром и реакции в месте инъекции (например, боль, гематома, зуд, отек).

### СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2°C до 8°C. Не замораживать.  
 Хранить в недоступном для детей месте. Восстановленный раствор Диспорт® может храниться в течение 24 часов в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C после приготовления раствора.

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача. Для использования в медицинских учреждениях.

\* Перед применением внимательно ознакомьтесь с полной версией инструкции



**IPSEN**



# РАСКРОЙТЕ ПОТЕНЦИАЛ ПАЦИЕНТОВ СО СПАСТИЧНОСТЬЮ

Диспорт®, сохраняя длительность действия до 5 месяцев после инъекции, открывает «терапевтическое окно» для восстановления и закрепления двигательных навыков<sup>1</sup>

**Диспорт®**  
(аботулотоксин А)  
Время на Вашей стороне

<sup>1</sup> Jean-Michel Gracies et al, Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity, Muscle & Nerve, 2017, DOI: 10.1002/mus.25721.

**Реклама. Лекарственное средство.**

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Необходимо с осторожностью применять препарат беременным женщинам. Если вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, либо вопрос по медицинской информации в отношении продуктов компании «Ипсен» – направляйте, пожалуйста, свои претензии: ООО «Лигматон», 220073, г. Минск, ул. Гусовского, 22/4, кабинет 14. Тел.: +375-17-201-20-10, +375-17-207-14-09. Email: info@ligmaton.com

**IPSEN**  
Innovation for patient care



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.038>  
УДК 616.743.1-009.12

Лихачев С.А.<sup>1</sup>, Чернуха Т.Н.<sup>1</sup>, Рушкевич Ю.Н.<sup>1</sup>, Веевник Е.В.<sup>1</sup>, Глеб О.В.<sup>1</sup>, Белоголовая Е.А.<sup>1</sup>, Забродец Г.В.<sup>1</sup>, Черненко Н.И.<sup>1</sup>, Зобнина Г.В.<sup>1</sup>, Мельник В.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский госпиталь Министерства внутренних дел Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Likhachev S.<sup>1</sup>, Charnukha T.<sup>1</sup>, Rushkevich Y.<sup>1</sup>, Veevnik E.<sup>1</sup>, Gleb O.<sup>1</sup>, Belogolovaya E.<sup>1</sup>, Zabrodec G.<sup>1</sup>, Chernenko N.<sup>1</sup>, Zobnina G.<sup>1</sup>, Mel'nik V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

## 20 лет ботулинотерапии мышечных дистоний в Республике Беларусь: итоги работы

20 Years of Botulinum Therapy of Dystonia  
in the Republic of Belarus: Results of Work

### Резюме

В статье подведены итоги 20-летней работы по ботулинотерапии мышечных дистоний в Республике Беларусь. Представлены этапы организации медицинской помощи пациентам с мышечными дистониями. В Беларуси создан реестр пациентов, на начало 2020 г. насчитывается 1390 пациентов с дистониями и 219 – с гемифациальным спазмом. В статье рассмотрены данные по распределению пациентов по формам дистонии, приведены данные по областям республики. Проанализированы результаты долгосрочного лечения пациентов с мышечными дистониями инъекциями ботулотоксина у пациентов со спастической кривошеей, блефароспазмом, камптокормией, оромандибулярной дистонией, писчим спазмом, ларингеальной дистонией, доказана эффективность и безопасность повторных инъекций ботулотоксина типа А для лечения дистоний. Внедрение системы организации медицинской помощи по лечению пациентов с мышечными дистониями в республике привело к снижению доли и тяжести инвалидности среди пациентов с дистоническими гиперкинезами.

**Ключевые слова:** дистония, спастическая кривошея, блефароспазм, оромандибулярная дистония, писчий спазм, ларингеальная дистония, камптокормия, ботулотоксин.

### Abstract

In the article, we summed up the results of botulinum therapy of dystonia during 20 years in the Republic of Belarus. We presented the stages of organizing medical care for patients with dystonia. A register of patients was created in Belarus at the beginning of 2020; there are 1390 patients with dystonia and 219 patients with hemifacial spasm. In the article, we examined information on the distribution of patients by the forms of dystonia, the data on the regions of the republic are presented. We analyzed the results of long-term treatment of patients with dystonia that used botulinum toxin injections, including spasmodic torticollis, blepharospasm, camptocormia, oromandibular dystonia, writer's cramp, laryngeal dystonia; and we proved the efficacy and safety of repeated injections



of botulinum toxin type A for the treatment of dystonia. The introduction of the medical care organization system for the treatment of patients with dystonia in the republic led to the decrease in the proportion and severity of disability among patients with dystonic hyperkinesia.

**Keywords:** dystonia, spasmodic torticollis, blepharospasm, oromandibular dystonia, writer's cramp, laryngeal dystonia, camptocormia, botulinum toxin.

Появление нового метода лечения мышечных дистоний (МД) локальными инъекциями ботулинического токсина типа А (БТА) совершило прорыв в области терапии данной группы заболеваний и позволило оказывать высокоэффективную помощь при ранее труднокурабельном заболевании [1, 2].

Ботулинический токсин, вырабатываемый *Clostridium botulinum*, является сильнодействующим нейротоксином, в основе действия которого лежит нарушение нервно-мышечной передачи [3]. Экспериментальные работы офтальмолога Алана Скотта в 70-х годах положили начало исследованиям по применению БТА при различных двигательных расстройствах [4].

Первый опыт по применению инъекций БТА при блефароспазме был получен в середине 80-х годов. С тех пор значительно расширились рамки применения препарата, по результатам крупных мультицентровых рандомизированных исследований данное лекарственное средство вошло в протоколы лечения заболеваний нервной системы [5–8].

Лечение МД путем введения препарата БТА в Беларуси начато в 2000 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 559А от 4 декабря 2000 г. на базе НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии был создан Республиканский специализированный кабинет по введению препаратов ботулотоксина типа А. Пионером по выполнению первых инъекций в республике был профессор, доктор медицинских наук Сергей Алексеевич Лихачев.

Одновременно со значительной по объему организационной работой по созданию реестра пациентов с дистониями, выполнению введений БТА, проведению контрольных осмотров проводилась активная научно-исследовательская работа. В результате 20-летнего труда создана школа по изучению нейродегенеративных заболеваний.

Руководитель школы проф., д. м. н. Лихачев С.А. является автором 2160 научных работ, среди которых 105 изобретений, 10 монографий. За плодотворную работу в области охраны здоровья и научные достижения награжден почетными грамотами Президиума Верховного Совета, Министерства здравоохранения, знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», медалью Франциска Скорины. Под научным руководством проф., д. м. н. Лихачева С.А. в рамках деятельности данной научной школы защищено 5 докторских диссертаций, 28 кандидатских диссертаций.

Под его руководством научным сотрудником Юлией Николаевной Рушкевич была выполнена большая научная и организационно-методическая работа: создана база данных пациентов с мышечными дистониями, проведено республиканское эпидемиологическое исследование по распространенности и инвалидности вследствие спастической кривошеи в Республике Беларусь, внедрены в работу

оценочные международные шкалы для оценки тяжести состояния заболевания и мониторинга эффективности лечения, оценены клинико-нейрофизиологические характеристики нозологии, оценены результаты ботулинотерапии, получен патент № 8286 от 30.08.2006 г. «Способ введения лекарственного препарата в кивательную мышцу при лечении спастической кривошеи». По итогам проведенной работы в 2004 г. защищена кандидатская диссертация «Клинико-эпидемиологическая, нейрофизиологическая характеристика и лечение спастической кривошеи» [9–11].

В рамках проекта научно-исследовательской работы «Изучить распространенность, клинико-нейрофизиологические характеристики лицевых дискинезий, разработать и внедрить в практику стандарты диагностики и лечения больных с данной патологией» были описаны эпидемиологические и клинические особенности лицевых дискинезий, были предложены новые критерии диагностики с использованием спеклоптического исследования, усовершенствования методики введения БТА при блефароспазме [12–14].

Одним из показаний для инъекций БТА является недержание мочи вследствие гиперактивности детрузора. В ходе научного исследования совместно с врачами-урологами были определены методы исследования мочевого пузыря, уточнены показания для инъекций БТА, данный вид терапии был внедрен в республике. В результате работы научным сотрудником Забродцем Глебом Викторовичем под руководством профессора Лихачева С.А. защищена кандидатская диссертация «Нарушение функции нижних мочевых путей при патологии спинного мозга различного генеза (диагностика, клиника, лечение)» в 2012 г. [15, 16].

С целью улучшения доступности медицинской помощи данной категории пациентов была проведена реорганизация работы, в ноябре 2005 г. были созданы областные центры и городской кабинет по лечению мышечных дистоний в г. Минске на базе Минского городского центра медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями. РНПЦ неврологии и нейрохирургии осуществляет общее руководство работой данных центров. В его задачи входит верификация диагноза, определение показаний к введению и в трудных случаях введение препарата БТА в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Врачи, осуществляющие введение препарата, имеют соответствующий сертификат. В настоящее время в Республике Беларусь подготовлено и владеет методикой введения препаратов БТА при дистонических гиперкинезах 19 врачей-неврологов. В функцию кабинетов входит создание реестра данной категории пациентов, выявление показаний для введения препарата БТА и выполнение осмотров с оценкой эффективности терапии, дальнейшее наблюдение. Пациенты с мышечной дистонией направляются на консультацию для определения тактики лечения неврологами поликлиник и неврологическими отделениями.

Регулярно проводятся конференции, посвященные диагностике и лечению дистонических гиперкинезов, семинары с мастер-классами с обучением теоретическим и практическим навыкам ботулинотерапии. В каждой области работают подготовленные высококвалифицированные специалисты, владеющие методиками ботулинотерапии различных форм мышечных дистоний.



На начало 2020 г. в Республике Беларусь насчитывается 1390 пациентов с МД, 219 – с гемифациальным спазмом. Распределение по формам МД представлено на рис. 1. Как видно на представленной диаграмме, наиболее распространена спастическая кривошея (СК), с данным заболеванием в республике насчитывается 849 (61,1%) пациентов, на втором месте по распространенности находится блефароспазм (БФ), который зарегистрирован у 301 (21,7%), достаточно часто встречаются сегментарные формы дистонии – 88 (6,3%).

В целом в Республике Беларусь под наблюдением состоит 1609 пациентов с МД и гемифациальным спазмом, которые распределяются по областям и г. Минску следующим образом: Минск – 381 (23,7%) пациент, Минская область – 212 (13,1%), Брестская область – 229 (14,3%), Гродненская область – 219 (13,6%), Могилевская область – 200 (12,4%), Гомельская – 207 (12,9%), Витебская – 161 (10,0%).

В результате работы над докторской диссертацией Чернуха Т.Н. было выполнено проспективное когортное исследование динамики клинической картины и результатов долгосрочного лечения пациентов с различными формами дистонического гиперкинеза (ДГ), выявлены новые научные данные при нейрофизиологическом исследовании, выпущена в 2018 г. монография Лихачева С.А., Чернуха Т.Н. «Дистонические гиперкинезы: классификация, клиническая картина, лечение» [17].

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза, неврологический осмотр с использованием международных шкал. При наличии симптомов БФ использовалась шкала Janovic Rating Scale (JRS), при СК – шкалы Tsui и TWSTRS, интенсивность боли определялась с помощью шкалы ВАШ, для объективизации симптомов писчего спазма (ПС) использовались шкалы: WCRS (Writer's Cramp Rating Scale), SSS (Symptom Severity Scale), FSS (Functional status scale). При наличии

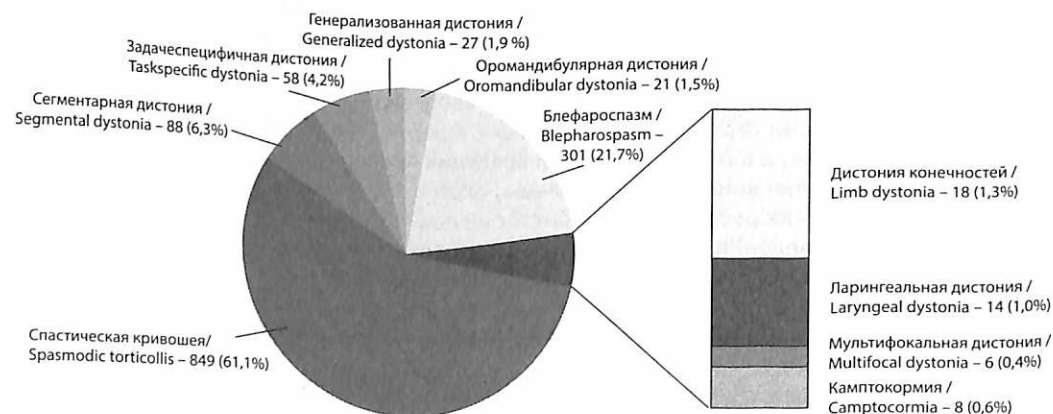


Рис. 1. Распределение по формам мышечной дистонии

Fig. 1. Distribution by the forms of muscular dystonia

симптомов ларингеальной дистонии (ЛД) степень нарушения голоса оценивалась по шкале USDRS (Unified spasmodic dysphonia rating scale). Для оценки степени тяжести дистонического гиперкинеза с вовлечением конечностей, туловища использовалась шкала дистонического движения и инвалидности Burke – Fahn – Mardsen. Статистическая обработка полученных результатов с использованием пакета программ Excel для Microsoft Office Professional Plus 2010, STATISTICA 8. При распределении признака, отличном от нормального, признак характеризовали медианой, 25 и 75 процентилями – Me [25%; 75%]. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием непараметрических методов с использованием критерия Манна – Уитни, Вилкоксона, Краскала – Уоллиса. Зависимость количественных признаков от значений переменных оценивалась с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса ( $\chi^2$ ) и точного критерия Фишера – Фримана – Халтона. Пороговое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали равным  $p < 0,05$ .

#### Спастическая кривошея

Проанализированы данные наблюдения за 214 пациентами с симптомами СК с 2001 по 2018 г. У 189 (88,3%) пациентов СК была зарегистрирована как фокальная форма МД, у 25 (11,7%) пациентов была одним из симптомов сегментарной дистонии (СД). Чаще СК сочеталась с БФ (у 10 (4,7%) человек) и оромандибулярной дистонией (ОМД) – у 6 (2,8%) пациентов, с дистонией руки – у 5 (2,3%), с камптокормией (КК) – у 2 (0,9%), ЛД присутствовала у 2 (0,9%) пациентов. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,57, средний возраст пациентов –  $53,95 \pm 24,42$  года.

В целом 214 пациентов с симптомами СК получили 1095 инъекций БТА (от 1 до 22 инъекций). Медиана количества инъекций была равна 4,0 [3,0; 8,0], интервал между инъекциями составил 11,0 [6,0; 18,0] месяца, период наблюдения за пациентами после начала лечения БТА составил – 7,0 [2,5; 12,0] года (от 2 до 16). Доза препарата abobotulinum toxin A при выполнении инъекции в мышцы шеи составила 500 [300; 600] ЕД. При анализе динамики выраженности СК по шкале Tsui установлено, что она до начала лечения составила 12,0 [11,0; 14,0] балла, при контрольном осмотре на 29–34-й день после 1-й инъекции уменьшилась до 5,0 [3,0; 7,0] балла ( $p < 0,001$ ). Лечение инъекциями БТА сохраняло свою эффективность и после 18-й инъекций, такое количество инъекций получила малая группа пациентов ( $n=5$ ), при выполнении 18-й инъекции наблюдали снижение степени тяжести кривошеи по шкале Tsui с 9,0 [9,0; 12,0] до 4,0 [3,0; 4,0] балла ( $p=0,043$ ). Анализ динамики шкалы TWSTRS до и после инъекций БТА также подтвердил высокую эффективность лечения, после первой инъекции наблюдалось уменьшение показателя с 19,0 [17,0; 21,0] до 9,0 [8,0; 11,0] балла ( $p < 0,001$ ), до и после 18-й инъекции снизился с 16,0 [14,0; 16,0] до 8,0 [8,0; 9,0] балла ( $p=0,043$ ) [18].

#### Блефароспазм

Проанализированы данные 18-летнего наблюдения 84 пациентов с симптомами БФ, из них у 72 (85,7%) пациентов с БФ был симптом фокальной дистонии, у 12 (14,3%) – присутствовал в клинической



картине СД. Соотношение мужчин и женщин составило 1:3,15, средний возраст – 67,4±18,1 года. В целом 84 пациента с БФ получили 646 инъекций БТА, от 1 до 21 инъекции на каждого пациента. Медиана количества инъекций была равна 7 [3,0; 11,0], интервал между инъекциями составил 7,0 [6,0; 8,5] месяца. Период наблюдения за пациентами после начала лечения БТА составил 4,0 [2,0; 11,0] года (от 2 до 16). Доза препарата БТА составила 180 [180; 200] ЕД. Полученные результаты подтверждают, что долгосрочное лечение БФ инъекциями БТА сохраняет свою эффективность после 20-й инъекции ( $p=0,043$ ). При оценке клинической симптоматики БФ особое внимание уделялось наличию симптома апраксии открытия век (АОВ), оценивалась эффективность лечения АОВ, частота нежелательных эффектов. В группе пациентов с симптомом АОВ продолжительность заболевания была больше и составила 11,94±6,36 года, в группе пациентов с классическими проявлениями заболевания была равна 4,52±2,39 года ( $p=0,009$ ). Установлено, что при длительном лечении БФ инъекциями БТА требовалось увеличение дозы препарата ( $p=0,016$ ). Случаев развития ремиссий зарегистрировано не было.

На основе полученных данных разработаны алгоритмы ботулинотерапии для лечения СК и БФ [17, 19].

#### Камптокормия

КК наблюдалась у 39 пациентов с МД, из них у 8 (20,5%) пациентов встречалась как вариант фокальной дистонии, у 13 (33,3%) пациентов КК была одним из симптомов СД, у 18 (46,2%) – присутствовала в клинической картине генерализованной дистонии (ГД). В зависимости от направления наклона туловища выделяли формы КК: наклон туловища в сторону отмечался у 8 (20,5%) пациентов, отклонение туловища кзади – у 5 (12,8%), наклон туловища вперед – у 3 (7,7%), комбинации вышеперечисленных вариантов, включая ротацию туловища, – у 23 (58,9%). Лечение инъекциями БТА проводилось при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии, в случаях преобладания симптомов в туловище над другими проявлениями дистонии. У 11 (28,2%) пациентов выполнены инъекции БТА, доза БТА была достаточно велика и составила 1000 [900; 1000] ЕД, эффект наблюдался у 8 (72,7%). При оценке симптомов дистонии наблюдалось уменьшение показателя по шкале Burke – Fahn – Marsden с 12,0 [6,0; 24,0] до 10,0 [3,5; 21,0] балла ( $p=0,003$ ), при этом симптомы дистонии туловища уменьшились с 7,0 [6,5; 8,0] до 3,0 [2,0; 3,0] балла ( $p<0,001$ ). Интенсивность боли по шкале ВАШ уменьшилась с 5,0 [2,0; 5,5] до 2,0 [2,0; 3,0] балла ( $p=0,013$ ). Побочных эффектов не наблюдалось. Продолжительность эффекта составила 7,0 [5,0; 14,0] месяца в диапазоне от 5 до 16 месяцев [20, 21].

#### Оромандибулярная дистония

Симптомы оромандибулярного гиперкинеза наблюдались у 85 (7,2%) пациентов с МД, из них у 74 (87,1%) пациентов был выставлен диагноз первичной дистонии, у 11 (12,9%) диагностирована поздняя лекарственная дискинезия на фоне приема нейролептиков. Выделяли 7 типов оромандибулярного гиперкинеза: сжатие челюстей наблюдалось у 18 (24,32%) пациентов, разведение челюстей – у 8 (10,81%), смещение

нижней челюсти – у 8 (10,81%), периоральная дистония (дистония губ) – у 10 (13,51%), лингвальная дистония – у 3 (4,06%), фарингеальная дистония – у 1 (1,35%), комбинированные формы ОМД – у 26 (35,14%). При осмотре челюстно-лицевого хирурга выявлены особенности: симптомы дисфункции височно-нижнечелюстного сустава были характерны для форм со сжиманием челюстей и смещением челюсти, данные симптомы наблюдались у 24 (92,3%) пациентов, что было статистически значимым по сравнению с другими формами ОМД и составило 12 (54,6%) из 22 пациентов ( $\chi^2=7,16$ ,  $p=0,008$ ). У 10 (55,6%) пациентов с дистоническим сведением челюстей и 7 (87,5%) с дистоническим смещением челюсти наблюдали симптомы бруксизма с наличием повышенной стираемости зубных поверхностей. У 10 (38,5%) пациентов со сведением и/или смещением челюсти имелось ограничение открывания рта.

Инъекции БТА были выполнены 42 пациентам с ОМД, 2-е введение выполнено у 28 (31,5%) пациентов, 3-ю инъекцию получили 19 (21,34%) человек, в целом пациентам было выполнено 89 инъекций. Доза препарата БТА была равна 180 [100; 300] ЕД. Лечение было эффективно у 40 (95,3%) пациентов с ОМД, при осмотре через 1 месяц после введения БТА наблюдалось уменьшение проявлений гиперкинеза в области лица по шкале Burke – Fahn – Marsden с 5,0 [4,0; 6,0] до 3,0 [1,0; 3,0] балла ( $p<0,001$ ). Наблюдали уменьшение степени инвалидизации по шкале Burke – Fahn – Marsden с 12 [10,0; 14,0] до 6 [3,0; 8,0] баллов ( $p=0,001$ ). Интенсивность боли при наличии дистонического сведения и смещения челюсти уменьшилась по шкале ВАШ с 4,5 [3,0; 6,0] до 3,0 [2,0; 4,0] балла ( $p<0,001$ ) [22, 23].

#### Ларингеальная дистония

Симптомы ЛД наблюдались у 24 (2,1%) пациентов, из них фокальная МД в форме ЛД диагностирована у 14 (58,3%), у 8 (33,3%) пациентов была симптомом СД, у 2 (8,4%) – признак ГД. Аддукторная форма наблюдалась у 19 (79,1%) пациентов, абдукторная форма – у 3 (12,5%), смешанная форма и ларингеальная дыхательная дистония – по 1 (4,2%) случаю.

Инъекции БТА выполнялись под электронейрографическим контролем с использованием системы инъекционного мониторинга AccuGuide. Лечение получили 16 пациентов, всего проведено 43 инъекции, медиана количества инъекций была равна 3,0 [2,0; 3,0], максимальное количество инъекций, выполненное у 1 пациентки, составило 7 раз, средняя продолжительность между инъекциями составляла 10,0 [6,0; 12,0] месяца. Повторные инъекции для лечения ЛД были проведены у 13 (81,25%) пациентов. Доза препарата БТА при аддукторной форме была равна 20 [20; 20] ЕД, при абдукторной – 5 ЕД. Улучшение наблюдалось у 13 (81,3%) из 16 пациентов, при этом у 12 (85,7%) из 14 пациентов с аддукторной формой и у 1 (50,0%) из 2 – с абдукторной формой. Наблюдалось уменьшение степени нарушения функции голоса по шкале USDRS с 36,0 [31,0; 39,0] балла до 14,0 [10,0; 18,0] балла ( $p<0,001$ ). В среднем эффект после проведенной инъекции наступал через 17,0 [12,0; 26,0] дня. Таких серьезных побочных реакций, как дисфагия, дизартрия, не зафиксировано [24].



### Задачеспецифичная дистония

Данная форма дистонии возникает при выполнении специфических задач, наиболее распространен писчий спазм (ПС), описаны случаи спазма музыкантов, швей, жонглеров. Симптомы задачеспецифичной дистонии наблюдались у 58 (4,2%) пациентов с МД, из них у 48 (82,8%) пациентов она была вариантом фокальной дистонии (в группу вошли 45 (77,6%) пациентов с ПС и 3 (5,2%) пациента со спазмом музыканта), у 6 (10,3%) пациентов ПС был одним из симптомов СД, у 4 (6,9%) – мультифокальной дистонии. Инъекции препаратом БТА получили 37 пациентов с симптомами ПС, всего было выполнено 59 инъекций БТА с использованием ультразвуковой верификации мышц. Вторая инъекция для лечения ПС была проведена у 15 (40,5%) пациентов, 3-я инъекция – у 7 (18,9%) пациентов. При выполнении первой инъекции при лечении ПС доза abobotulinum toxin A (диспорт) составила 200 [200; 250] ЕД. Динамика симптомов ПС по оценочным шкалам до начала и после лечения инъекциями БТА представлена в таблице.

Побочные эффекты в виде легкой преходящей мышечной слабости в отдельных пальцах руки наблюдались в 8,5% случаев, но только в одном случае (1,7%) из-за мышечной слабости наблюдалось ухудшение функции руки. Использование УЗИ мышц позволило повысить эффективность лечения ПС препаратом БТА, уменьшить количество и тяжесть побочных эффектов, необходим индивидуальный подход с разработкой схемы введения и расчетом дозы препарата [25–27].

#### Динамика симптомов ПС при лечении БТА, Me [25%; 75%]

Шкалы для оценки симптомов писчего спазма	Оценка по шкалам до лечения	Статистическая значимость различия по критерию Вилкоксона, W, Z; p		
		3 недели	3 месяца	6 месяцев
Оценочная шкала ПС (WCRC – Writer's Cramp Rating Scale)	10,0 [8,0; 11,0]	9,0 [7,0; 11,0] p<0,001*	9,0 [7,0; 11,0] p=0,004*	9,0 [7,0; 12,0] p=0,338
Шкала тяжести симптомов ПС (SSS – Symptom Severity Scale)	24,0 [20,0; 28,0]	21,0 [17,0; 24,0] p<0,001*	22,0 [19,0; 25,0] p=0,010*	23,0 [19,0; 25,0] p=0,041*
Шкала для оценки функционального статуса при ПС (FSS – Functional status scale)	8,0 [7,0; 9,0]	7,0 [6,0; 9,0] p=0,007*	8,0 [5,0; 9,0] p=0,016*	7,0 [5,0; 9,0] p=0,103

Примечание: \* различия статистически значимы.

#### Dynamics symptoms of writer's cramp with injection of botulinum toxin type A, Me [25%; 75%]

Scales for assessing the symptoms of writer's cramp	Scoring on scales before treatment	Statistical significance of the difference by Wilcoxon criterion, W, Z; p		
		3 weeks	3 months	6 months
WCRC – Writer's Cramp Rating Scale	10.0 [8.0; 11.0]	9.0 [7.0; 11.0] p<0.001*	9.0 [7.0; 11.0] p=0.004*	9.0 [7.0; 12.0] p=0.338
SSS – Symptom Severity Scale	24.0 [20.0; 28.0]	21.0 [17.0; 24.0] p<0.001*	22.0 [19.0; 25.0] p=0.010*	23.0 [19.0; 25.0] p=0.041*
Scale for assessing functional status in writer's cramp (FSS – Functional status scale)	8.0 [7.0; 9.0]	7.0 [6.0; 9.0] p=0.007*	8.0 [5.0; 9.0] p=0.016*	7.0 [5.0; 9.0] p=0.103

Note: \* the differences are statistically significant.

### Анализ показателей инвалидности у пациентов с МД

Выполнен анализ структуры инвалидности среди пациентов с интервалом в 10 лет. В едином срезе проанализированы данные по удельному весу и группам инвалидности у пациентов с первичными формами МД, состоящих на учете в 2008 и 2018 гг. в г. Минске. По формам МД, полу и возрасту сравниваемые группы пациентов были идентичны (p>0,05). В целом из 156 пациентов с первичными формами МД, состоящих на учете в городском кабинете в 2008 г., у 41,67% (n=65) имелась инвалидность. В 2018 г. на учете в городском кабинете состояло 298 пациентов с первичными МД, отмечалось снижение количества пациентов с инвалидностью в процентном отношении до 22,15% (n=66) ( $\chi^2=10,07$ ; p=0,002).

Структура пациентов с первичными МД (n=156), состоящих на учете в г. Минске в 2008 г., в зависимости от наличия и группы инвалидности представлена на рис. 2.

При сравнении данных о контингенте пациентов, имеющих группу инвалидности, в промежутке 10 лет наблюдалось уменьшение количества пациентов со II группой инвалидности с 17,31% до 7,05% ( $\chi^2=8,98$ ; p=0,003), число пациентов с III группой инвалидности снизилось с 19,23% до 11,07% ( $\chi^2=4,22$ ; p=0,04).

Распределение по наличию группы инвалидности у пациентов с первичными МД (n=298), состоящих на учете в городском кабинете в 2018 г., представлено на рис. 3.

При более детальном анализе полученных данных видно, что в связи со смертью или изменением места жительства в течение 10 лет с учета было снято 45 пациентов с МД, из них инвалидами являлись 35 (77,85%) человек. Группа инвалидности изменялась со II на III у 3 (1,01%) пациентов. У 1 (0,34%) пациента группа инвалидности была снята [28].



Рис. 2. Распределение по наличию группы инвалидности пациентов с первичными МД, состоящих на учете в г. Минске в 2008 г.

Fig. 2. Distribution by the presence of disability in patients with primary dystonia registered in Minsk in 2008

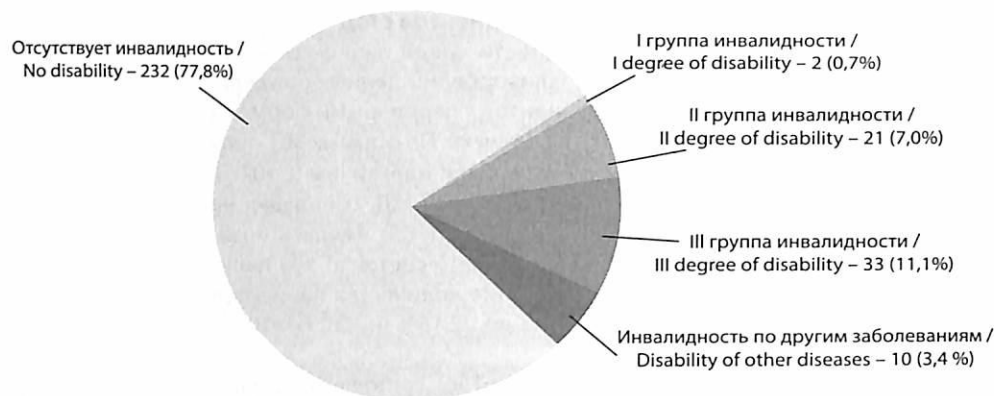


Рис. 3. Распределение по наличию группы инвалидности пациентов с первичными МД, состоящих на учете в г. Минске в 2018 г.

Fig. 3. Distribution by the presence of disability in patients with primary dystonia registered in Minsk in 2018

Таким образом, работа городского кабинета в совокупности с организацией помощи пациентам с МД в Республике Беларусь привела к снижению общей инвалидности среди пациентов с первичными формами МД.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате многолетней работы создана и внедрена в практическое здравоохранение система оказания медицинской помощи пациентам с МД, что позволило снизить инвалидность с 2008 по 2018 г. среди пациентов с первичными формами МД, состоящих на учете в городском кабинете по лечению МД, с 41,67% до 22,15%. Система оказания медицинской помощи пациентам с ДГ включает организационные мероприятия, определение показаний и выполнение инъекций БТА при различных формах ДГ, внедрение усовершенствованных алгоритмов ботулинотерапии при БФ и СК, выполнение инъекций при ЛГ с помощью системы инъекционного мониторинга с электронной миографической системой контроля, широкое использование метода УЗИ мышц при выполнении инъекций в область верхних и нижних конечностей, внедрение метода транскраниальной магнитной стимуляции, использование в комплексе лечения физиотерапевтического лечения, определение показаний к нейрохирургическому лечению в виде глубокой стимуляции мозга [29].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

- Albanese A. (2017) How many dystonias? Clinical evidence. *Front. in Neurol.*, vol. 18, no 8, pp. 18. doi: 10.3389/fneur.2017.00018.
- Likhachev S., Charnukha T. (2012) *Distonicheskie sindromy: sovremennaya kliniko-geneticheskaya karakteristika* [Dystonic syndromes: modern clinical and genetic characteristics], no 1, pp. 24–32.
- Orlova O. (2006) *Vozmozhnosti i perspektivy ispol'zovaniya botulotoksina v klinicheskoy praktike* [Opportunities and prospects of the use of botulinum toxin in clinical practice]. *Russkij medicinskij zhurnal*, vol. 23, p. 1700. Available at: [http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Vozmozhnosti\\_i\\_perspektivy\\_ispol'zovaniya\\_botulotoksina\\_v\\_klinicheskoy\\_praktike](http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Vozmozhnosti_i_perspektivy_ispol'zovaniya_botulotoksina_v_klinicheskoy_praktike) (accessed May 19, 2020).

- Jabbari B. (2016) History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, no 6, doi: 10.7916/D8183651.
- Timerbaeva S. (2015) Neeffektivnost' botulinoterapii: staraya problema, novye resheniya [Ineffectiveness of botulinum therapy: old problem, new solutions]. *Nervnye bolezni*, no 4, pp. 29–32.
- Zalyalova, Z. (2013) *Sovremennye klassifikatsii myshechnykh distonij, strategiya lecheniya* [Modern classification of dystonias, treatment strategy]. *Zhurn. nevrologii i psixiatrii im. Korsakova*, vol. 113, no 3, pp. 85–89.
- Albanese A., Barnes M.P., Bhatia K.P., Fernandez-Alvarez E., Filippini G., Gasser T., Krauss J.K., Newton A., Rektor I., Saviardo M., Valls-Solè J. (2006) A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur. J. of Neurol.*, vol. 13, no 5, pp. 433–444. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01537.x
- Hellman A., Torres-Russotto D. (2015) Botulinum toxin in the management of blepharospasm: current evidence and recent developments. *Ther. Adv. in Neurol. Disord.*, vol. 8, no 2, pp. 82–91. doi: 10.1177/1756285614557475.
- Likhachev S., Rushkevich Y. (2004) *Kliniko-epidemiologicheskaya karakteristika spasticheskoy krivoshei* [Clinical and epidemiological characteristics of spasmodic torticollis]. *Med. Novosti*, no 5, pp. 48–51.
- Likhachev S., Rushkevich Y. (2006) *Klinicheskaya karakteristika bol'nykh spasticheskoy krivosheej i rezul'taty ih lecheniya v Belorussii* [Clinical characteristics of patients with spasmodic torticollis and the results of their treatment in Belarus]. *Nevrol. Zhurn.*, no 11, pp. 18–21.
- Likhachev S., Rushkevich Y. (2005) *Epidemiologicheskie aspekty spasticheskoy krivoshei v Respublike Belarus* [Epidemiological aspects of spastic torticollis in the Republic of Belarus]. *Nevrol. Zhurn.*, no 2, pp. 29–33.
- Veevnik E. (2007) *Klinicheskaya karakteristika bol'nykh blefarospazmom v Respublike Belarus* [Clinical characteristics of patients with blepharospasm in the Republic of Belarus]. *Aktual'nye problemy nevrologii i neirohirurgii: sb. nauch. tr.*, no 10, pp. 24–30.
- Likhachev S., Veevnik E. (2009) *Epidemiologicheskie aspekty licevykh diskinezij v Respublike Belarus* [Epidemiological aspects of facial dyskinesias in the Republic of Belarus]. *Med. zhurn.*, no 4, pp. 55–57.
- Likhachev S., Veevnik E., Gavrilenko L. (2010) *Analiz kachestva zhizni bol'nykh kranial'nymi formami myshechnoj distonii do i posle lecheniya preparatom botulotoksina tipa A* [Analysis of the quality of life of patients with cranial forms of muscular dystonia before and after treatment with botulinum toxin type A]. *Nevrologiya i neirohirurgiya v Belarusi*, no 4, pp. 96–102.
- Likhachev S., Strockij A., Zabrodec G. (2009) *Ispol'zovanie preparata botulotoksina v lechenii nejrogennoj disfunkcii nizhnih mochevykh putej* [The use of botulinum toxin in the treatment of neurogenic dysfunction of the lower urinary tract]. *Klinicheskaya nevrologiya*, no 3, pp. 33–37.
- Likhachev S., Strockij A., Zabrodec G., Raguzin A. (2010) *Pervyj opyt lecheniya nejrogennoj giperaktivnosti detrusora preparatom botulotoksina A Dysport v Belarusi* [The first experience of treatment of detrusor neurogenic hyperactivity with botulinum toxin A Dysport in Belarus]. *Medicinskie novosti*, no 1, pp. 35–38.
- Likhachev S., Charnukha T. (2018) *Distonicheskie giperkinezy: klassifikaciya, klinicheskaya kartina, lechenie* [Dystonic hyperkinesia: classification, clinical picture, treatment]. Minsk: Belaruskaya navuka (in Russian).
- Likhachev S., Charnukha T. (2015) *Bol' v klinicheskoy kartine spasticheskoy krivoshei: kliniko-nejrofiziologicheskie sopostavleniya* [Pain in the clinical picture of spasmodic torticollis: clinical and neurophysiological comparisons]. *Rossijskij zhurnal boli*, no 3–4, pp. 28–33.
- Likhachev S., Charnukha T., Pleshko I., Gleb O. (2019) *Simptom apraksii otkrytiya vek v klinicheskoy kartine blefarospazma* [The symptom of apraxia of the opening of eyelids in the clinical picture of blepharospasm]. *Aktual'nye problemy nevrologii i neirohirurgii: sb. nauch. tr.*, vol. 22, pp. 13–20.
- Likhachev S., Charnukha T., Zabrodec G., Gleb O., Alekseev V., Terekhov V. *Distonichesкая kamptokormiya: klinika, diagnostika, rezul'taty lecheniya* [Dystonic camptocormia: clinic, diagnosis, treatment results]. *Annaly klinich. i eksperim. nevrologii*, vol. 10, no 2, pp. 17–22.
- Likhachev S., Charnukha T., Zabrodec G., Gleb O., Alekseev V., Terekhov V. *Dystonic camptocormia: clinical presentation, diagnosis, and treatment results*. *Human Physiology*, vol. 43, no 8, pp. 870–874.
- Likhachev S., Charnukha T., Navosha S. (2008) *Redkij distonicheskij fenomen – bruxizm* [A rare dystonic phenomenon – bruxism]. *Nevrol. zhurn.*, no 6, pp. 37–41.
- Likhachev S., Charnukha T., Navosha S. (2015) *Effektivnost' lecheniya razlichnykh form oromandibulyarnoj distonii* [The effectiveness of treatment of various forms of oromandibular dystonia]. *Nevrologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*, no 4, pp. 89–96.
- Likhachev S., Charnukha T., Gurskij I., Mel'nik V. (2018) *Laringeal'naya distoniya: klinicheskie osobennosti s komp'yuternym analizom golosa, rezul'taty lecheniya* [Laryngeal dystonia: clinical features with computer analysis of voice, treatment results]. *Nevrologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*, no 2, pp. 240–250.
- Charnukha T. (2014) *Pischiy spazm: sovremennyy vzglyad na etiopatogenez, klinicheskaya kartina, perspektivy lecheniya* [Writer's cramp: modern view of etiopathogenesis, clinical picture, treatment prospects]. *Med. Novosti*, no 10, pp. 16–19.
- Likhachev S., Charnukha T., Chernenko N. (2011) *Korrekcija pishego spazma preparatami botulotoksina tipa A* [Correction of writer's cramp with botulinum toxin type A]. *Zhurn. nevrologii i psixiatrii im. Korsakova*, vol. 111, no 2, pp. 49–53.
- Likhachev S., Charnukha T., Chernenko N. (2015) *Rezul'taty lecheniya bol'nykh s pischim spazmoy botulotoksinom* [The results of treatment of patients with writer's cramp with botulinum toxin]. *Zhurn. nevrologii i psixiatrii im. Korsakova*, vol. 115, no 3, pp. 37–40.
- Likhachev S., Charnukha T., Yakovlev A., Trishina Y., Gleb O. *Dolgosrochnyj opyt raboty gorodskogo kabineta po lecheniyu myshechnykh distonij preparatom botulinicheskogo toksina A* [Long-term experience of the city office for the treatment of muscular dystonia with botulinum toxin A]. *Nevrologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*, no 3, pp. 344–352.
- Likhachev S., Charnukha T., Navosha S., Mel'nik V., Borisenko A., Zabrodec G., Chernenko N., Zobnina G. (2011) *Kompleksnyj podhod k terapii redkih form myshechnykh distonij* [An integrated approach to the treatment of rare forms of dystonia]. *Annaly klinich. i eksperim. nevrologii*, vol. 5, no 4, pp. 17–20.

Поступила/Received: 22.09.2020  
Контакты/Contacts: tatkach@tut.by



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.039>  
УДК 615.372

Чернуха Т.Н.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Charnukha T.  
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Ботулотоксин в неврологической практике: прошлое, настоящее, будущее

Botulinum Toxin in Neurological Practice: Past, Present, Future

### Резюме

В статье приводятся исторические данные об открытии действия ботулотоксина и его внедрении в неврологическую практику. Рассмотрен механизм действия ботулинического токсина типа А (БТА). Обсуждены основные показания для применения БТА при мышечных дистониях, спастичности, гиперактивности мочевого пузыря, сиалорее, у детей с церебральным параличом. Благодаря современным возможностям биоинженерных технологий, направленных на модификацию белковой структуры молекулы ботулотоксина, возможно появление новых лекарственных препаратов и расширение возможностей их применения в неврологической практике.

**Ключевые слова:** ботулотоксин, неврология, дистонии, спастичность, показания для применения.

### Abstract

The article describes the historical data on the discovery of the action of botulinum toxin and its implementation in neurological practice. The mechanism of action of botulinum toxin type A (BTA) is considered. The main indications for the use of BTA in dystonia, spasticity, overactive bladder, sialorrhea, for children with cerebral palsy are discussed in the article. With modern bioengineering technologies aimed at modification of the protein structure of the botulinum toxin molecule, the new drugs may appear and their use in neurological practice may become more widespread.

**Keywords:** botulinum toxin, neurology, dystonia, spasticity, indications for use.

За последние 50 лет ботулинический токсин превратился из причины опасного для жизни заболевания в эффективную медикаментозную терапию. Появление препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) совершило прорыв в лечении таких неврологических заболеваний, как фокальные мышечные дистонии, гемифациальный спазм [1]. С каждым годом показания и возможности использования ботулотоксина в клинической практике расширяются [2]. Для каждого из препаратов БТА есть официально утвержденные показания к применению, причем у разных лекарственных средств, относящихся к группе БТА, перечень

официальных показаний существенно отличается. Препараты ботулотоксина широко используются в медицинской практике в качестве off-label показаний, т. е. для лечения патологии, официально не вошедшего в инструкцию. Надо отметить, что каждый год с появлением новых научных доказательств, полученных в клинических рандомизированных мультицентровых исследованиях, перечень официальных показаний динамично пересматривается и расширяется [3].

Ботулотоксин является одним из самых сильных нейротоксинов в природе, его действие в 375 тысяч раз активнее яда гремучей змеи, продуцируемая анаэробными бактериями *Clostridium botulinum*. При попадании с пищей в желудочно-кишечный тракт вызывает тяжелое заболевание – ботулизм. Симптомы ботулизма были впервые описаны в 1820 г. немецким врачом Юстином Кернером при отравлении колбасой. Токсин, который вызвал отравление, стали называть колбасным ядом, от латинского слова *botulus* – колбаса. Обнаружить бактерию, вырабатывающую ботулотоксин, удалось лишь в 1895 г. Эмилю ван Эрменгему. В очищенном кристаллизованном виде БТА выделили военные, в 40-е годы он рассматривался в качестве потенциального биологического оружия, но оказался достаточно неустойчивым в окружающей среде [4].

При этом парадокс ботулинотерапии заключается в достаточной безопасности лекарства БТА при использовании в медицине. В настоящее время известно 7 серотипов ботулотоксина (А, В, С, D, E, F, G), схожих как по структуре, так и по механизму действия. Разные серотипы имеют разную эффективность и продолжительность действия.

Молекула ботулотоксина легко меняет конфигурацию под действием физических и химических факторов, это обусловлено строением молекулы, которая представляет собой полипептид, состоящий из легкой (50 кДа) и тяжелой (100 кДа) цепей, соединенных дисульфидными мостиками и атомом цинка, что обуславливает ряд особенностей при хранении и использовании препаратов.

В основе действия ботулотоксина лежит пресинаптическая блокада транспортных белков, участвующих в транспорте везикул ацетилхолина, в результате происходит ингибирование холинергической передачи в нервно-мышечных и вегетативных постганглионарных синапсах, клинически это проявляется расслаблением инъецированных мышц, при воздействии на железы происходит снижение потоотделения и секреции слюны [5].

Давно известен противоболевой эффект БТА, точный механизм до сих пор не изучен, по последним гипотезам он связан со способностью БТА ингибировать высвобождение медиатора воспаления субстанции Р [6].

БТА является макромолекулой и при локальном введении не проникает через гематоэнцефалический барьер. В ряде исследований показано наличие у БТА центрального механизма действия, за счет ретроградного аксонального транспорта, хотя такие эффекты не расцениваются как один из механизмов действия препарата. Процесс пресинаптического расщепления транспортных белков ботулотоксина является необратимым и занимает в среднем 30–60 минут. Несмотря на то, что клеточные эффекты развиваются очень быстро и необратимо,



клиническое действие препарата проявляется через несколько дней. Через 1–2 месяца после инъекции начинается процесс образования новых нервных терминалей с образованием новых функционально активных нервно-мышечных синапсов (так называемый спрутинг), что приводит в конечном итоге к восстановлению мышечных сокращений через 3–6 месяцев после инъекции, в связи с чем возникает необходимость повторения инъекций [7].

Клиническое применение нашли типы ботулотоксина А (диспорт, ботокс, ксеомин, лантокс, релатокс) и ботулотоксина В (миоблок, нейроблок), при этом БТА обладает более продолжительным действием [8].

Первым исследователем, использовавшим инъекции ботулотоксина, стал офтальмолог Алан Скотт (США). После исследования выполненного у животных Алан Скотт успешно применил ботулотоксин А для лечения пациента с косоглазием [9]. Первым препаратом БТА был ботокс, и в 1989 г. FDA (Управление лекарственными средствами и пищевыми продуктами США) официально одобрило применение ботокса для лечения косоглазия и блефароспазма.

Британские врачи, прошедшие обучение у Скотта, осознали значительный потенциал препарата БТА для лечения заболеваний с гиперкинезами. Это привело к сотрудничеству между этими новаторскими врачами и Центром прикладной микробиологии и исследований (CAMR) в Портон-Дауне (Великобритания) и проведению ряда исследований по лечению мышечных дистоний. В результате препарат БТА диспорт был одобрен в Европе для лечения мышечной дистонии в декабре 1990 г. [10].

Если вначале круг показаний для ботулинотерапии был весьма узок, то позже по мере накопления новых научных и клинических данных список показаний динамично расширялся. Препараты БТА стали широко использоваться в эстетической косметологии для коррекции морщин [11, 12].

#### **Применение ботулотоксина при дистонических синдромах**

Применение инъекций БТА при фокальных формах мышечной дистонии стало стандартом медицинской помощи данной группе пациентов. Введение ботулотоксина наиболее эффективно при таких распространенных формах мышечной дистонии, как блефароспазм и спастическая кривошея [13]. Инъекции БТА являются основным методом терапии гемифациального спазма, который является самостоятельным заболеванием и не относится к мышечным дистониям. Значительного уменьшения симптомов гиперкинеза можно достичь при оромандибулярной дистонии, дистонии конечностей, писчем спазме. При вовлечении конечностей для выбора мышц-мишеней стали более широко применяться методы УЗИ-диагностики. Для инъекций при ларингеальной дистонии обязательно использование электронейромиографического контроля [14].

Как симптоматический метод инъекции БТА могут применяться для уменьшения симптомов миоклонии, тиков, патологических синкинезий мимических мышц, различных форм тремора. Лечение БТА дистонических гиперкинезов возможно и при вторичных причинах дистонии [15].

#### **Применение ботулотоксина при спастичности**

В мультицентровых исследованиях доказана эффективность терапии спастичности руки у взрослых после инсульта. Более широкий практический опыт многих клиник разных стран убедительно показывает эффективность при лечении спастичности разной этиологии, в том числе после черепно-мозговых травм и нейроинфекций [16]. Отмечено положительное воздействие и при лечении спастичности в нижней конечности. При ботулинотерапии постинсультной спастичности снятие патологического мышечного тонуса позволяет более активно проводить реабилитационные мероприятия, но в отличие от терапии фокальных мышечных дистоний она является составляющей реабилитационного комплекса [17].

#### **Применение ботулотоксина при гипергидрозе**

Локальный гипергидроз доставляет выраженный дискомфорт и снижает качество жизни пациентов. Подмышечный гипергидроз является официальным показанием к применению, ботулотоксин широко используется врачами-косметологами [18].

#### **Применение ботулотоксина у детей с церебральным параличом**

Накоплена достаточно большая доказательная база об эффективности применения БТА при детском церебральном параличе, ведущим учреждением здравоохранения по данному виду помощи является Минской городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями [19].

#### **Применение ботулотоксина при сиалорее**

Гиперсаливация или сиалорея является сопутствующим неприятным симптомом многих неврологических заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, детский церебральный паралич, боковой амиотрофический склероз и других нейродегенеративных заболеваний. Введение БТА сравнительно недавно стало применяться для лечения гиперсаливации, инъекции осуществляются в околоушные и поднижнечелюстные железы, эффект сохраняется до 6 месяцев [20, 21].

#### **Применение ботулотоксина при гиперактивности мочевого пузыря**

При наличии у пациентов гиперактивности детрузора, включая неврологические, урологические и идиопатические причины, возможно выполнение коррекции недержания мочи посредством введения препарата БТА. Инъекции осуществляются во время цистоскопии, эффект сохраняется до 6 месяцев [22].

#### **Применение ботулотоксина при хронической головной боли**

В результате 2 мультицентровых клинических испытаний была доказана безопасность и эффективность применения БТА в лечении ХМ для лекарственного препарата onabotulinumtoxin A (ботокс). Имеются данные о положительном воздействии при хронической головной боли напряжения, лекарственно-индуцированной головной боли, продолжаются клинические исследования в данных направлениях [23, 24].





Многие клиницисты успешно применяют инъекции БТА как off-label показание при бруксизме, гипертонусе жевательных мышц, болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, но доказательная база эффективности недостаточная, в связи с чем отсутствуют четкие схемы и дозы для применения БТА [25].

В литературе имеется ряд недавних научных сообщений о том, что инъекции БТА могут быть эффективны при лечении постгерпетической невралгии, диабетической невропатии и нейропатической боли [26]. Для изучения возможностей воздействия инъекций БТА на различные болевые синдромы требуется проведение широких клинико-экспериментальных исследований [27].

Удивительно, но в литературе есть серьезные научные работы по положительному воздействию ботулинотерапии на тяжелые формы депрессии, и исследования в данном направлении будут продолжаться [28].

Эффективность технологии лечения инъекциями ботулотоксина зависит от очень многих причин, в том числе перевозки, хранения. Но в первую очередь эффективность зависит от правильности использования методики врачом, поэтому важен обмен опытом между специалистами, организация семинаров с обучением практическим навыкам. Ввиду специфичности работы в данном направлении, с целью обучения и совершенствования работы в 2008 г. создана и работает Межрегиональная общественная организация специалистов ботулинотерапии, которая объединяет неврологов, дерматокосметологов, офтальмологов, урологов, стоматологов, хирургов и других специалистов, использующих препараты ботулотоксина в клинической практике. Врачи-неврологи РНПЦ неврологии и нейрохирургии, специализирующиеся на ботулинотерапии, являются активными членами этой организации. На базе РНПЦ неврологии для врачей-неврологов областных центров, использующих препараты ботулотоксина, регулярно проводятся конференции и мастер-классы.

Ожидается, что будущие разработки ботулинотоксина (BoNT) будут идти по двум направлениям: разработка новых показаний и разработка новых продуктов. Технология производства препаратов ботулотоксина является многоступенчатой и технически сложной. На сегодняшний день проводятся научные исследования по биоинженерным технологиям, направленным на модификацию белковой структуры молекулы ботулотоксина, возможно появление новых лекарственных препаратов на основе молекулы ботулотоксина и расширение возможностей их применения в неврологической практике [29].

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Lihachev S., Charnukha T. (2018) *Dystonicheskie giperkinezy: klassifikatsiya, klinicheskaya kartina, lechenie* [Dystonic hyperkineses: classification, clinical picture, treatment] Minsk: Belaruskaya navuka, 383 p. (In Russian)
- Artemenko A., Kurenkov A. (2013) Botulinicheskiy toksin: vchera, segodnya, zavtra [Botulinum toxin: yesterday, today, tomorrow] *Nervno-myshechnye bolezni*, no 2, pp. 6–18.
- Timberbaeva S. (2015) Neeffektivnost' botulinoterapii: staraya problema, novye resheniya [Ineffectiveness of botulinum therapy: old problem, new solutions]. *Nervnie bolezni*, no 4, pp. 29–32.

- Monheit G.D., Pickett F. (2017) AbobotulinumtoxinA: A 25-Year History. *J. Aesthet. Surg.*, vol. 37, no 1, pp. 4–11. doi: 10.1093/asj/sjw284.
- Rossetto O., Pirazzini M., Montecucco C. (2014) Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 12, no 8, pp. 535–549.
- Matak I., Bölskei K., Bach-Rojecky L., Helyes Z. (2019) Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain. *Toxins (Basel)*, vol. 11, no 8, pp. 459. doi: 10.3390/toxins11080459.
- Poulain B., Popoff M.R. (2019) Why are botulinum neurotoxin-producing bacteria so diverse and botulinum neurotoxins so toxic? *Toxins (Basel)*, vol. 11, no 1, pp. 34. doi: 10.3390/toxins11010034.
- Frevort J. (2015) Pharmaceutical, Biological, and Clinical Properties of Botulinum Neurotoxin Type A Products. *Drugs*, vol. 15, no 1, pp. 1–9. doi: 10.1007/s40268-014-0077-1.
- Scott A.B., Rosenbaum A., Collins C.C. (1973) Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol.*, vol. 12, no 12, pp. 924–927.
- Poewe W., Deuschl G., Nebe A. (1998) What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 64, no 1, pp. 13–17.
- Hanks C.L., Strimling R., Rogers G.S. (1998) Botulinum A toxin for glabellar wrinkles. Dose and response. *Dermatol Surg.*, vol. 24, no 11, pp. 1181–1183.
- Rzany B., Ascher B., Fratila A., Monheit G.D., Talarico S., Sterry W. (2006) Efficacy and safety of 3- and 5-injection patterns (30 and 50 U) of botulinum toxin A (Dysport) for the treatment of wrinkles in the glabella and the central forehead region. *Arch Dermatol.*, vol. 142, no 3, pp. 320–326.
- Orlova O. (2016) Fokal'nye distonii: sovremennye podhody k diagnostike i vozmozhnosti botulinoterapii [Focal dystonia: modern approaches to diagnosis and possibilities of botulinum therapy]. *Nervnye bolezni*, no 4, pp. 3–12.
- Albanese A. (2017) How many dystonias? Clinical evidence. *Front. in Neurol.*, vol. 18, no 8, pp. 18. doi: 10.3389/fneur.2017.00018.
- Jabbari B. (2016) History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, no 6, pp. 394. doi: 10.7916/D8183651.
- Hat'kova S., Akulov M., Orlova O., Usachev D., Orlova A., Krylova L. (2017) Botulinoterapiya v lechenii spastichnosti nizhnje konechnosti [Botulinum therapy in the treatment of lower limb spasticity]. *Nervno-myshechnye bolezni*, vol. 7, no 3, pp. 21–35.
- Lihachev S., Rushkevich Y., Korolevich E., Charnukha T., Zabrodec G., Zobnina G. Opyt primeneniya botulotoksina tipa A u pacientov postinsul'tnoy spastichnosti'yu [Experience of using botulinum toxin type A in patients with post-stroke spasticity]. *Neurologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*, no 4, pp. 36–43.
- Glogau R.G. (2007) Topically applied botulinum toxin type A for the treatment of primary axillary hyperhidrosis: results of a randomized, blinded, vehicle-controlled study. *Dermatol Surg.*, vol. 33, no 1, pp. 76–80.
- Multani I., Manji J., Hastings-Ison T., Khot A., Graham K. (2019) Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. *Paediatr Drugs.*, vol. 21, no 4, pp. 261–281. doi: 10.1007/s40272-019-00344-8.
- Rushkevich Y., Chernenko N., Lihachev S. (2018) Opyt primeneniya botulotoksina gruppy A pri sialorre u pacientov s bokovym amiotroficheskim sklerozom. [Experience of using botulinum toxin group A in sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis]. *Neurologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*, vol. 8, no 2, pp. 231–239.
- Jost W.H. (2019) Therapy of Sialorrhea with Botulinum. *Neurotoxin Neurol.*, vol. 8, no 2, pp. 273–288. doi: 10.1007/s40120-019-00155-6
- Lihachev S., Strockij A., Zabrodec G. Ispol'zovanie preparata botulotoksina v lechenii nejrogennoj disfunkcii nizhnih mochevyh putej [Use of botulinum toxin preparation in treatment of neurogenic dysfunction of the lower urinary tract]. *Klinicheskaya neurologiya*, no 3, pp. 33–37.
- Gleb O., Charnukha T., Lihachev S. (2020) Hronicheskaya migren': vklad konstitucional'nyh i ekzogennyh faktorov v patogenez zabolevaniya [Chronic migraine: the contribution of constitutional and exogenous factors to the pathogenesis of the disease]. *Medicinskie novosti*, no 1, pp. 16–19.
- Jackson J.L., Elizabeth C., Santana-Davila R. (2015) A Comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One*, vol. 10, no 7, pp. 18. pp. e0130733. doi: 10.1371/journal.pone.0130733.
- Blitzer A. (2015) Temporomandibular myofascial pain treated with botulinum toxin injection. *Toxins (Basel)*, vol. 7, no 8, pp. 2791–2800. doi: 10.3390/toxins7082791.
- Park J.H., Park H.J. (2017) Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)*, vol. 9, no 9, pp. 260. doi: 10.3390/toxins9090260.
- Pellett S., Yaksh T. L., Ramachandran R. (2015) Current status and future directions of botulinum neurotoxins for targeting pain processing. *Toxins (Basel)*, vol. 7, no 11, pp. 4519–4563. doi: 10.3390/toxins7114519.
- Stearns T.P., Shad M.U., Guzman G.C. (2018) Botulinum toxin injections in major depressive disorder: a critical review. *Prim Care Companion CNS Disord.*, vol. 20, no 5, pp. 18r02298. doi: 10.4088/PCC.18r02298.
- Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R. (2017) Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev.*, vol. 69, no 2, pp. 200–235. doi: 10.1124/pr.116.012658.

Поступила/Received: 28.09.2020  
Контакты/Contacts: tatkach@tut.by



DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2020.10.3.040>  
УДК 616.857:616-08-035

Глеб О.В., Чернуха Т.Н., Лихачев С.А., Марьенко И.П.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Hleb V., Charnukha T., Likhachev S., Maryenka I.  
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Первый опыт ботулинотерапии при хронической мигрени в Республике Беларусь

The First Experience of Using Botulinum Therapy for Chronic Migraine in Belarus

### Резюме

**Цель.** Проанализировать результаты лечения пациентов с хронической мигренью (ХМ) препаратом ботулинического токсина типа А (БТА).

**Материалы и методы.** С 2018 г. в Беларуси начата работа по лечению пациентов с ХМ путем выполнения локальных инъекций препаратом БТА в область головы и шеи по международной стандартной схеме, предложенной А. Блюменфельдом и соавторами. В настоящее время инъекции abobotulinumtoxin A (диспорт) получили 18 пациентов с ХМ, из них 15 женщин и 3 мужчин, повторные инъекции были выполнены у 8 пациентов. Медиана возраста пациентов с ХМ и интерквартильный интервал составили 37 [31; 46] лет. Пациенты самостоятельно вели дневник головной боли, заполняли опросник индекса HIT-6 (Headache Impact Test) влияния головной боли на повседневную активность, время нетрудоспособности, связанной с головной болью (индекс HALT – Headache-attributed lost time), проводилась оценка интенсивности головной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до инъекции и через 4 недели после введения БТА.

**Результаты.** В результате терапии инъекциями БТА пациентов с ХМ было получено достоверное снижение частоты и интенсивности головной боли по ВАШ согласно дневникам головной боли в течение месяца, увеличение работоспособности и улучшение качества жизни пациентов по шкале HIT-6 и индексу HALT.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют об эффективности ботулинотерапии для лечения ХМ, позволяют расширить показания для назначения БТА и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований. Для лечения ХМ БТА может использоваться при неэффективности ранее проведенных курсов лечения или применяться в качестве препарата первой линии при наличии противопоказаний к приему таблетированных превентивных препаратов, а также совместно с этими лекарственными средствами.

**Ключевые слова:** хроническая мигрень, профилактическая терапия, ботулинический токсин типа А, визуальная аналоговая шкала, индекс HIT-6, индекс HALT.

### Abstract

**Purpose.** To analyze the results of treatment of patients with chronic migraine (CM) with botulinum toxin type A (BTA).

**Materials and methods.** The work on the treatment of patients with CM by performing local injections with BTA in the head and neck area, according to the international standard scheme proposed by A. Blumenfeld et al., began in Belarus in 2018. Currently, 18 patients with CM received injections of abobotulinumtoxin A (dysport), including 15 women and 3 men, repeated injections were performed in 8 patients. The average age of patients with CM and the interquartile range was 37 [31; 46] years. The patients independently kept the headache diary, filled out the questionnaire of the HIT-6 index (Headache Impact Test) of the effect of headache on daily activity, time of disability associated with headache (HALT index – Headache-attributed lost time); the intensity of headache was assessed visually – analogue scale (VAS) before injection and 4 weeks after administration of BTA.

**Results.** As a result of the therapy with BTA injections in patients with CM, there was observed a significant decrease of the frequency and intensity of headaches, according to the VAS and headache diaries for a month, the increase of work capacity and improvement of the quality of life of patients, according to the HIT-6 scale and the HALT index.

**Conclusion.** The obtained data indicate the effectiveness of botulinum therapy for the treatment of CM, let to expand the indications for prescribing BTA, and indicate the need for further research. Injections of BTA can be used in case of ineffectiveness of previous courses of treatment or used as a first-line drug in the presence of contraindications to taking preventive tablet drugs, as well as in conjunction with these drugs for the treatment of CM.

**Keywords:** chronic migraine, preventive therapy, botulinum toxin type A, visual analogue scale, HIT-6 index, HALT index.

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Слово «мигрень» происходит от греческого слова hemicrania (imikrania; ημικρανία), что означает «половина черепа». В 400 г. до н. э. Гиппократ подробно описал возникновение приступов мигрени, включая нарушения зрения во время ауры и облегчение симптомов после рвоты. Слово ημικρανία было позже установлено греческим врачом Κλαύδιος Γαληνός (Гален Пергамский) [1].

Мигрень и остальные типы головной боли были впервые полностью классифицированы в 1988 г. Международным обществом головной боли (International Headache Society – IHS). Международная классификация головной боли, третье издание (МКГБ-3), бета-версия, была опубликована в 2013 г. Она признана Всемирной организацией здравоохранения. Исследователи и клиницисты во всем мире пользуются ее диагностическими критериями.

Мигрень занимает третье место в мире по распространенности (после кариееса и головной боли напряжения) с предполагаемой глобальной распространенностью 14,7% (это примерно 1 из 7 человек). По данным разных авторов, мигрень находится на седьмом месте в мире по частоте утраты трудоспособности (приблизительно 2,9% всех лет жизни, потерянных из-за нетрудоспособности), а также является ведущей причиной утраты работоспособности среди всех неврологических расстройств [2].

Распространенность ХМ составляет примерно 2% среди всего населения мира [3]. ХМ значительно снижает качество жизни и приводит к еще большей утрате трудоспособности, чем эпизодическая мигрень [4].



Кроме того, ХМ приводит к огромным материальным расходам для общества. Например, в США прямые и косвенные затраты на мигрень оцениваются в более чем 20 миллиардов долларов в год, при этом значительная часть этих расходов связана с ХМ [5].

Патофизиологические механизмы развития мигрени связаны с тригемино-васкулярной системой. Хотя патофизиология перехода от эпизодической к хронической мигрени не совсем понятна, предполагается, что речь идет о повышенной возбудимости коры головного мозга, нейрогенном воспалении и центральной сенситизации [6]. Модифицируемые факторы риска для перехода эпизодической мигрени в хроническую форму включают частоту приступов головной боли, чрезмерное использование обезболивающих препаратов, неэффективное лечение приступа мигрени, стресс и ожирение [7].

ХМ в соответствии с действующей МКГБ-3 определяется как головная боль, возникающая на 15 и более дней месяц в течение 3 и более месяцев с наличием типичных приступов мигрени 8 и более дней в месяц [8]. Тем не менее, истинную распространенность ХМ трудно оценить из-за неточностей при сборе анамнеза, различий в диагностических стратегиях, нечеткости указывания пациентами частоты и интенсивности головной боли и способности пациентов переоценивать частоту головной боли, особенно если у них есть сопутствующие психиатрические заболевания. ХМ, по сравнению с эпизодической мигренью, встречается реже, но ассоциируется с более частым развитием временной нетрудоспособности, связанной с головной болью, более высоким воздействием на физическое, социальное и профессиональное функционирование и ухудшением качества жизни [9]. У пациентов с ХМ также часто развиваются такие сопутствующие состояния, как тревога и депрессия [10]. Несмотря на значительное влияние ХМ на здоровье пациента и социальную адаптацию, она часто остается недиагностированным и недостаточно курируемым заболеванием [4].

Лекарственно-индуцированная головная боль в настоящее время считается следствием, а не причиной мигрени и может сопутствовать ХМ [8]. В дополнение к устранению факторов риска и соответствующему и эффективному лечению приступов мигрени все пациенты с ХМ нуждаются в назначении профилактического лечения, с целью уменьшения частоты головной боли, повышения работоспособности. Однако известно, что только небольшой процент пациентов, нуждающихся в профилактическом лечении ХМ, получают адекватную превентивную терапию [7]. Актуален поиск новых эффективных методик лечения ХМ.

#### ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать результаты лечения пациентов с ХМ препаратом ботулинического токсина типа А (БТА).

#### ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2018 г. в Беларуси начата работа по лечению пациентов с ХМ путем выполнения локальных инъекций препаратом БТА в область головы и шеи по международной стандартной схеме, предложенной А. Блюменфельдом и соавторами [11]. Для пациентов, которым показано введение БТА при ХМ, разработано информированное согласие на медицинское

вмешательство в соответствии с Законом Республики Беларусь «О здравоохранении» статьи 18 от 18.06.1993 № 2435-XII (ред. от 21.10.2016), утвержденное на заседании этического комитета РНПЦ неврологии и нейрохирургии № 3 от 14.03.2018 г. Лечение осуществлялось на платной основе.

Критериями включения в исследование было наличие у пациента установленного диагноза ХМ. Критериями исключения пациентов было наличие воспалительных изменений кожи в месте инъекций, тяжелых декомпенсированных или нестабильных соматических заболеваний, острой психотической продуктивной симптоматики, токсических, дисметаболических состояний, беременность и лактация, аллергия на вводимый препарат или его компоненты.

Неврологический осмотр и тестирование пациентов проводились до лечения и через 4 недели после введения abobotulinumtoxin A (диспорт).

Пациенты самостоятельно вели дневник головной боли, во время визитов к врачу-неврологу заполняли опросник индекса НИТ-6 (Headache Impact Test) влияния головной боли на повседневную активность, время нетрудоспособности, связанной с головной болью (индекс HALT – Headache-attributed lost time), проводилась оценка интенсивности головной боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до инъекции и через 4 недели после введения БТА. По результатам шкалы индекса HALT устанавливаются 4 стадии воздействия головной боли: ст. I (0–5) – минимальное или нечастое воздействие головной боли; ст. II (6–10) – легкое или нечастое воздействие; ст. III (11–20) – среднее воздействие; ст. IV (20+) – сильное воздействие. При оценке влияния головной боли на повседневную активность с использованием индекса НИТ-6 выделяли четыре степени воздействия на повседневную активность: легкое воздействие, показатели по шкале НИТ-6 – 36–49 баллов; умеренное воздействие – 50–55; существенное влияние – 56–59; тяжелое воздействие – 60–78 [12].

Пациенты оценивали интенсивность головной боли по 10-балльной шкале ВАШ (от 0 до 10, где 0 значит полное отсутствие боли, а 10 – самая сильная боль, которая может быть). Был выполнен анализ динамики симптомов ХМ на фоне повторных инъекций БТА.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программы STATISTICA 8.0 (Stat Soft, США). Для проверки нормальности использовался критерий Колмогорова – Смирнова – Лиллифора. При распределении признака, отличном от нормального, данные представлены как медиана значений и интерквартильный интервал Me (25%; 75%). При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Различия считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

#### ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время инъекции abobotulinumtoxin A (диспорт) на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии получили 18 пациентов с ХМ, из них 15 женщин и 3 мужчин, повторные инъекции были выполнены у 8 пациентов. Медиана возраста пациентов с ХМ и интерквартильный интервал составили 37 [31; 46] лет.



Все пациенты исследуемой группы получали профилактическую терапию ХМ: противосудорожные препараты (топирамат) – 6 (33,3%) человек, трициклические антидепрессанты (амитриптилин) – 5 (27,8%), антидепрессанты, которые действуют как ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин), – 5 (27,8%), бета-блокаторы (пропранолол, метопролол) – 2 (11,1%) пациента в течение 3 и более месяцев, эффект медикаментозной терапии был малоудовлетворительным. Коррекция доз препаратов за месяц до инъекции БТА и в течение 3 месяцев после лечения не проводилась.

Для купирования приступов интенсивной головной боли 10 (55,6%) пациентов использовали триптаны, 3 (16,6 %) использовали НПВС, 5 (27,8%) использовали комбинации анальгетиков, триптанов и противорвотных средств. У 12 (67,7%) пациентов ХМ сочеталась с лекарственно-индуцированной головной болью.

В связи с доступностью обезболивающих препаратов, приемом анальгетиков впрок для профилактики головной боли, лекарственный абюз стал серьезной медицинской проблемой. По мнению ведущих экспертов по лечению ХМ, наличие лекарственной индуцированной боли у пациента является фактором риска перехода эпизодической мигрени в ХМ. Современная формулировка лекарственно-индуцированной головной боли имеет определение цефалгии, возникающей более 15 дней в месяц, на протяжении более 3 месяцев, развивающейся в результате регулярного избыточного применения препаратов для купирования головной боли [13].

Наряду с рациональной фармакотерапией лекарственно-индуцированной головной боли, использованием таких лекарственных средств, как дексаметазон и магнезии сульфат, для лечения случаев сочетания ХМ и абюзной головной боли эффективно применение инъекций БТА [13].

При первичном введении доза препарата составила 300 [300; 300] ЕД. При повторной инъекции у 62,5% пациентов ввиду недостаточного эффекта доза препарата была увеличена до 500 ЕД. В среднем доза повторной инъекции составила 425 [300; 500] ЕД. Срок повторного введения и доза препарата определялись индивидуально, зависели от клинической картины, эффекта от предыдущих инъекций, срок составил 6; 9] месяцев.

Согласно дневникам головной боли до инъекции БТА пациенты отмечали в среднем 18 [15; 21] дней головной боли в течение месяца. Интенсивность приступов головной боли по ВАШ составляла 7 [5; 9] баллов. В результате проведенного лечения было получено достоверное снижение количества дней головной боли в течение месяца до 10 [7; 12] (Wilcoxon test,  $T=0,00$ ;  $Z=2,520$ ,  $p=0,012$ ) и уменьшение интенсивности приступа головной боли по ВАШ в среднем до 4 [2; 6] баллов (Wilcoxon test,  $T=0,00$ ;  $Z=2,201$ ,  $p=0,028$ ).

Средний балл по шкале НТ-6 составил 65 [63; 65] баллов до инъекции, что соответствует тяжелому воздействию, при этом 88,9% пациентов имели тяжелое или существенное влияние головной боли по шкале НТ-6 на повседневную активность. Через 30 дней после лечения отмечалось снижение индекса НТ-6 до 52 [50; 57] баллов (Wilcoxon test,  $T=0,00$ ;  $Z=2,665$ ,  $p=0,008$ ), что соответствует умеренному

воздействию, также уменьшилось до 55,6% количество пациентов по шкале НТ-6 с тяжелым или существенным влиянием головной боли, что свидетельствовало о положительном влиянии данного метода лечения на работоспособность и повседневную активность пациентов с ХМ.

Динамика по шкале HALT: до инъекции БТА индекс HALT составил 26,9 (сильное воздействие), через 1 месяц после инъекции – 12,9 (среднее воздействие) ( $p<0,05$ ).

У пациентов с ХМ лечение приступов мигрени анальгетиками, нестероидными противовоспалительными препаратами и триптанами должно четко контролироваться, чтобы не допускать злоупотребления обезболивающими средствами [7]. Следует также избегать приема препаратов, содержащих опиоиды и барбитураты, поскольку их употребление часто приводит к развитию ЛИГБ [14]. Триптаны являются специфическими для купирования приступа мигрени лекарственными средствами, которые ингибируют высвобождение кальцитонин-ген-связанного пептида путем активации пресинаптических 5HT<sub>1</sub>-рецепторов [15]. Однако триптаны не подходят для профилактического лечения ХМ в связи с тем, что пациенты не должны принимать их чаще, чем 10 раз в месяц, чтобы избежать развития ЛИГБ [14]. Эффективное лечение приступов мигрени с помощью триптанов может помочь предотвратить переход от эпизодической мигрени к ХМ, но для того чтобы предупредить развитие приступов, необходимо назначение правильной профилактической терапии [16].

Все пациенты регулярно вели дневники головной боли, в которых также фиксировалась информация о частоте и дозах приема обезболивающих препаратов. Врачом при каждом визите выполнялся анализ частоты и дозы обезболивающих препаратов, проводились разъяснительные беседы об опасности бесконтрольного приема обезболивающих средств, разъяснялись механизмы возникновения абюзной головной боли, давались рекомендации по лечению.

Лечение инъекциями БТА в исследуемой группе позволило сократить частоту приема препаратов, купирующих приступ головной боли: триптанов у 50% пациентов и анальгетиков и их комбинации у 33,3%.

В группе пациентов, получивших лечение инъекциями БТА, все пациенты получали превентивную терапию ХМ. При выборе терапии использовались лекарственные препараты, входящие в клинические протоколы «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» и имеющие доказательства эффективности. В первую очередь, рекомендовано назначение бета-блокаторов (пропранолол, метопролол), противосудорожных препаратов (вальпроат, топирамат), антигипертензивных средств (кандесартан), а также к уровню доказательности В – трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и антидепрессанты, которые действуют как ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин) [16]. В исследуемой группе пациентов с ХМ наибольшее количество пациентов принимало противосудорожные препараты и антидепрессанты, что связано с долгосрочным лечением и сменой нескольких лекарственных средств для превентивного лечения ХМ.



Часто у пациентов с ХМ при приеме данных групп препаратов отмечается недостаточная эффективность лечения или развитие нежелательных побочных явлений, что приводит к отмене проводимого лечения [18].

Инъекции БТА для лечения ХМ предлагались пациентам, у которых возможности медикаментозной коррекции были исчерпаны, лечение проводилось после подписания пациентами информированного согласия, на платной основе.

Профилактическое лечение ХМ инъекциями БТА относится к уровню доказательности А [14]. В 1998 г. пластический хирург W. Binder впервые отметил эффективность применения БТА при головной боли. Многие его пациентки отметили уменьшение частоты, тяжести и длительности головных болей после проведения инъекций ботулотоксина для коррекции мимических морщин межбровной области и лба [19].

В 2010 г. в результате 2 мультицентровых клинических испытаний в рамках программы PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Treatment) была доказана безопасность и эффективность применения БТА в лечении ХМ. 1384 пациента получали инъекции БТА или плацебо каждые 12 недель на протяжении 56 недель. Было доказано, что применение БТА по сравнению с группой плацебо приводит к значительному урежению дней с головной болью, снижению частоты приступов мигрени, общего количества часов с головной болью в дни головной боли, частоты использования триптанов, улучшению качества жизни пациентов и повышению их работоспособности [20]. В результате был предложен протокол инъекций БТА при ХМ, основанный на комбинации трех методик: «фиксированных доз», «фиксированных точек» и «следуя за болью». Данный принцип введения обеспечивает распределение препарата в анатомических областях сенсорной иннервации шейными сегментами и чувствительными волокнами тригеминальной системы, конечные ветви которых являются основной мишенью действия БТА при лечении ХМ [21].

БТА блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптической нервно-мышечной терминали путем расщепления синаптосомального протеина спар-25, то есть препятствует транспорту и слиянию везикул, содержащих ацетилхолин, с пресинаптической мембраной. Это приводит к снятию мышечного спазма в области введения препарата. БТА прерывает нейрогенное воспаление за счет ослабления выделения нейропептидов из ноцицепторов нервных волокон, снижает периферическую сенситизацию и воздействует на центральную сенситизацию. Вследствие данных механизмов происходит уменьшение боли при ХМ и профилактика возникновения приступов мигрени [22].

Для лечения ХМ инъекции БТА могут использоваться при неэффективности ранее проведенных курсов лечения или применяться в качестве препарата первой линии при наличии противопоказаний к приему таблетированных превентивных препаратов, а также совместно с этими лекарственными средствами, особенно при наличии ЛИГБ. При отсутствии противопоказаний к таблетированным средствам выбор БТА в качестве профилактического препарата первой линии является правом пациента (то есть возможен при наличии соответствующего желания самого пациента).

Терапия БТА отменяется при неэффективности лечения, если две повторные инъекции БТА с интервалом в 12 недель не привели к уменьшению дней с головной болью при ХМ хотя бы на 30%, а также при устойчивом переходе ХМ в эпизодическую мигрень на протяжении трех месяцев.

Действие БТА у пациентов с ХМ в исследуемой группе по данным опроса пациентов наступало на 9-й [4; 30] день после инъекции. Пик действия приходится на 18-й день. Повторный курс лечения рекомендуется проводить через 12–16 недель. Для достижения стабильного результата рекомендуется не менее 3 повторных процедур инъекций один раз в 3 месяца. Учитывая, что данный вид помощи оказывался платно и по желанию пациента, в среднем повторные инъекции БТА при ХМ выполнялись через 7 [5,5; 10] месяцев.

Из 18 пациентов, которые получили инъекции БТА при лечении ХМ, 2 женщины отметили слабость мышц лба, невозможность поднять брови. Пять из 18 пациентов отметили уменьшение количества и глубины морщин в области лба и сочли данное явление положительным моментом ботулинотерапии. Все пациенты осматривались через 30 дней после инъекции, при этом целенаправленно проводился осмотр на предмет диплопии, птоза, асимметрии лица, более серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Слабость мышц лба является ожидаемой реакцией ввиду особенностей действия БТА, пациентов необходимо предупреждать о данной реакции, при повторных инъекциях для уменьшения воздействия возможно смещение точек инъекции в области лба на 1–1,5 см.

По данным литературы, побочные эффекты при терапии ХМ инъекциями БТА обычно легкие и преходящие и включают в себя чрезмерную слабость инъецированных или рядом расположенных мышц. Устойчивость к инъекциям БТА развивается редко – в 5% случаев и зависит от частоты и дозы введения БТА [23].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате терапии инъекциями БТА пациентов с ХМ было получено достоверное снижение частоты и интенсивности головной боли, увеличение работоспособности и улучшение качества жизни пациентов, что свидетельствует об эффективности ботулинотерапии для лечения ХМ и может более широко использоваться в комплексной терапии пациентов с ХМ в Республике Беларусь.

Полученные данные позволяют расширить показания для назначения БТА и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Rose F.C. (1995) The history of migraine from Mesopotamian to Medieval times. *Cephalalgia*, no 15 (S15), pp. 1–3.
2. Steiner T.J. (2013) Migraine: the seventh disabling. *The Journal of Headache and Pain*, no 14, p. 1.
3. Natoli J.L., Manack A., Dean B. (2010) Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*, no 30, p. 599.



4. Bigal M.E., Serrano D., Reed M. (2008) Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*, no 71, p. 559.
5. Stewart W.F., Ricci J.A., Chee E. (2003) Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA*, no 290, p. 2443.
6. Schwedt T.J. (2014) Chronic migraine. *BMJ*, no 348, p. 1416.
7. Lipton R.B., Silberstein S.D. (2015) Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*, no 55 (Suppl. 2), pp. 103–122.
8. International Headache Society (2018) *International Classification of Headache Disorders (ICHD) – 3*. Accessed April 23, 2018.
9. Buse D., Manack A., Serrano D. (2012) Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*, no 52 (1), pp. 3–17.
10. Buse D., Manack A., Serrano D. (2010) Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, no 81 (4), pp. 428–432.
11. Blumenfeld A.M., Binder W., Silberstein S.D. (2003) Procedures for administering botulinum toxin type A for migraine and tension-type headache. *Headache*, vol. 43, pp. 884–891.
12. Kosinski M., Bayliss M.S., Bjorner J.B. (2003) A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual life Res*, no 12 (8), pp. 963–974.
13. Osipova V., Filatova E., Artemenko A. (2017) Diagnostika i lechenie migreni: rekomendacii rossijskikh ekspertov [Diagnosis and treatment of migraine: recommendations of Russian experts]. *Journal of Neurology and Psychiatry*, no 2, p. 31.
14. Jabbari B. (2011) Treatment of refractory pain with botulinum toxins – an evidence-based review. *Pain Med*, no 12 (11), pp. 1594–1606.
15. Dussor G., Yan J., Xie J.Y. (2014) Targeting TRP channels for novel migraine therapeutics. *ACS Chem Neurosci*, no 5(11), pp. 1085–1096.
16. May A., Schulte L.H. (2016) Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*, no 12 (8), pp. 455–464.
17. Sarchielli P., Granello F., Prudenzano M.P. (2012) Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*, no 13 (Suppl. 2), pp. 31–70.
18. Ford J.H., Jackson J., Milligan G. (2017) A real-world analysis of migraine: a cross-sectional study of disease burden and treatment patterns. *Headache*, no 57 (10), pp. 1532–1544.
19. Naprienko M., Oknin V., Sazonova A. (2008) Botulotoxin tipa A (disport) v lechenii chronicheskikh form pervichnoj golovnoj boli [Botulinum toxin type A (dysport) in the treatment of chronic forms of primary headache]. *Siberian Medicine Bulletin*, no 5, pp. 14–21.
20. Diener H.C., Dodick D.W., Aurora S.K. (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, no 30 (7), pp. 804–814.
21. Tassorelli C., Tedeschi G., Sarchielli P. (2018) Optimizing the long-term management of chronic migraine with onabotulinumtoxinA in real life. *Expert Rev Neurother*, no 18 (2), pp. 167–176.
22. Aurora S.K., Brin M.F. (2017) Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*, no 57 (1), pp. 109–125.
23. Latysheva N., Filatova E., Tabeeva G. (2015) Prakticheskie voprosy vedenia pacientov s chronicheskoy migreniyu. Rekomendacii rossijskikh ekspertov [Practical issues in managing patients with chronic migraine. Recommendations of Russian experts]. *Neuromuscular disease*, no 3, pp. 31–36.

Поступила/Received: 28.09.2020

Контакты/Contacts: hlebvolha@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.041>  
УДК 616.743.1-009.12

Лихачев С.А.<sup>1</sup>, Строчкий А.В.<sup>2</sup>, Забродец Г.В.<sup>1</sup>, Рагузин А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Likhachev S.<sup>1</sup>, Strotsky A.<sup>2</sup>, Zabrodets G.<sup>1</sup>, Raguzin A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Актуальные вопросы диагностики и лечения нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей при патологии спинного мозга с применением ботулотоксина типа А

Current Issues of Diagnostics and Treatment of Neurogenic Dysfunction of the Lower Urinary Tract in Spinal Cord Pathology Using Botulinum Toxin Type A

### Резюме

Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей является одним из важных клинических проявлений патологии спинного мозга различного генеза. В статье обоснована необходимость использования стандартизированной терминологии и применения комплексного уродинамического исследования для определения тактики лечения данной категории пациентов. Освещены современные методы медикаментозной и малоинвазивной терапии синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Акцентируется внимание на особенностях нарушений функции мочеиспускания при патологии спинного мозга. Приведены обзорные данные по применению препаратов ботулотоксина при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей, также описан собственный опыт применения ботулотоксина типа А у 5 пациентов с патологией спинного мозга. Отмечена высокая эффективность и безопасность применения ботулотоксина при условии тщательного отбора пациентов и необходимости динамического врачебного наблюдения с контролем остаточной мочи в течение первого месяца после инъекции.

**Ключевые слова:** нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей, патология спинного мозга, ботулотоксин.

### Abstract

Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract is one of the important clinical manifestations of spinal cord pathology. In the article, there is substantiated the need to use standardized terminology and comprehensive urodynamic study to determine the tactics of treatment for this category of patients. Modern methods of drug treatment and minimally invasive therapy of overactive bladder syndrome are highlighted. Attention is focused on the features of urinary dysfunction in spinal cord pathology. There is provided the overview data on the use of botulinum toxin for neurogenic

dysfunction of the lower urinary tract, described the experience of using botulinum toxin type A in 5 patients with spinal cord pathology. High efficacy and safety of botulinum toxin use was noted in conditions of careful selection of patients and the need for dynamic medical supervision with control of residual urine during the first month after injection.

**Keywords:** neurogenic dysfunction of the lower urinary tract, spinal cord pathology, botulinum toxin.

Заболевания нервной системы, обусловленные патологией спинного мозга, характеризуются определенной схожестью клинической картины и клинико-функционального подхода при оценке нарушений жизнедеятельности и формировании лечебно-реабилитационных мероприятий [1, 2]. Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей (НДНМП) является одним из важных клинических проявлений данной патологии. Междисциплинарный подход с участием нейрохирургов, травматологов, неврологов и урологов обеспечивает своевременность и качество лечения патологии, в том числе и НДНМП. Накопленный опыт научных исследований, разработка новых фармакологических препаратов и развитие диагностической базы позволяют находить новые подходы к комплексной диагностике и лечению НДНМП.

Интерес к изучению проблемы нарушений мочеиспускания при заболеваниях нервной системы обусловлен не только распространенностью данных нарушений и влиянием на качество жизни, но и возрастанием частоты вторичных урологических осложнений, обусловленных как эпизодами превышения внутрипузырного давления, так и накоплением остаточной мочи. В связи с этим рекомендуется наиболее ранняя диагностика и лечение НДНМП [3–5].

Вероятность развития мочевой инфекции при НДНМП широко варьирует и зависит от способа мочеиспускания, техники катетеризации, критериев оценки воспалительного процесса. Важная роль в развитии повреждения почек отводится пузырно-мочеточниковому рефлюксу (ПМР) [6]. В связи с существовавшей путаницей в терминологии в 2002 году был опубликован обновленный доклад на тему «Стандартизация терминологии функции нижних мочевых путей» [7], разработанный подкомитетом Международного общества по удержанию мочи (ICS – International Continence Society) в соответствии с печатными публикациями Всемирной организации здравоохранения и МКБ-10. Современные исследования указывают на следующие провоцирующие факторы развития мочевой инфекции: эпизоды непроизвольного сокращения детрузора (НСД) с повышением внутридетрузорного давления (Pdet) свыше 40 см H<sub>2</sub>O в процессе наполнения мочевого пузыря (МП), при сопутствующей инфравезикальной обструкции вследствие детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД), спазме наружного уретрального сфинктера (НУС), снижении растяжимости МП. Хроническая задержка мочи способствует хронизации мочевой инфекции, что в конечном итоге приводит к сморщиванию МП, а в комплексе с ПМР – к восходящей инфекции и гидронефротической трансформации почек.



Пациенты не всегда могут объективно оценить состояние нижних мочевых путей (НМП). Развитие учащенного мочеиспускания на фоне регресса явлений задержки мочи, как и обратная ситуация, часто оценивается как «улучшение». Поэтому основой диагностики НДНМП является объективизация жалоб, предъявляемых пациентом.

Цистометрия наполнения – уродинамическое исследование (УИ), измеряющее давление и емкость МП в течение фазы наполнения. Внутрипузырное давление фиксируется датчиком давления, соединенным с уретральным катетером. При проведении многоканальной записи регистрируется также внутриабдоминальное давление ректальным датчиком, осуществляется миографическая запись активности мышц тазового дна. Кривая внутридетрузорного давления формируется при этом путем вычитания из внутрипузырного внутриабдоминального давления. В повседневной жизни в норме активность детрузора подавляется вплоть до выбора позы для мочеиспускания. Любая преждевременная активность детрузора трактуется как «непроизвольная» [7]. Гиперактивность детрузора (ГД) проявляется НСД в процессе наполнения МП. При поражении спинного мозга выше уровня крестцовых сегментов в 76–96% случаев отмечается рассогласованность в работе детрузора и замыкательного аппарата МП при мочеиспускании – ДСД [3, 8]. Это обусловлено нарушением взаимосвязи между спинальными и стволовыми центрами мочеиспускания.

Основные успехи в медикаментозной коррекции НДНМП достигнуты в лечении синдрома гиперактивного МП (ГМП), обусловленного ГД. Препаратами первой линии при этом являются антихолинергические препараты (АХП). На основе множества исследований эффективности АХП доказано достоверное снижение частоты императивных позывов и/или недержания мочи, увеличение емкости МП и объема мочеиспускания, улучшение уродинамических показателей [5, 9]. Терапию рекомендуется начинать с монотерапии (троспия хлорид, оксибутинин, толтеродин, пропиверин). При этом частота побочных эффектов за 1–3 месяца достигает 53,4%. В частности, сухость во рту отмечается – в 29,6%, запоры – в 7,7%, нечеткость зрения – в 3,8%, сонливость – в 3,1%. В ряде случаев лечение не приносит ожидаемого эффекта, имеется непереносимость или противопоказания к применению АХП. По результатам исследований Madersbacher [10], в 30% случаев сохраняются признаки ГД при использовании АХП в среднетерапевтических дозах. АХП могут проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать головокружение (3,5%), нарушения сна (3,1%), когнитивное снижение. Наибольшей проницаемостью через гематоэнцефалический барьер обладает оксибутинин, наименьшей – троспия хлорид [9]. Поэтому подбор АХП пожилым пациентам с церебральной патологией требует особой осторожности. С целью повышения эффективности лечения рядом исследователей обосновывается целесообразность использования повышенных доз препаратов (в 2 раза выше рекомендуемой) или комбинации нескольких лекарств [10]. Эффективность назначенной терапии обычно проявляется в течение 1 недели, в некоторых случаях – в течение 1–3 месяцев [11]. Необходимость длительной медикаментозной терапии, побочные эффекты препаратов или их недостаточная эффективность вынуждают к поиску дополнительных или альтернативных путей лечения НДНМП.



При выявлении клинически значимой ДСД рекомендуется сочетанное использование АХП и селективных  $\alpha$ -1-адреноблокаторов (альфузозин, доксазозин, теразозин, тамсулозин), снижающих тонус гладкомышечной мускулатуры в области шейки МП и проксимальной уретры [12–13]. Принимается во внимание и вазоактивное действие  $\alpha$ -1-адреноблокаторов в уменьшении ирритативного компонента при расстройствах мочеиспускания, в результате чего уменьшается ишемия в стенках МП. В связи с наличием системного сосудорасширяющего действия пациенты должны быть предупреждены о возможных проявлениях и последствиях симптоматической артериальной гипотензии. Повышенный риск ортостатической гипотензии отмечается у спинальных пациентов с верхнегрудным или шейным уровнем поражения спинного мозга, а также при склонности к пониженному артериальному давлению. В качестве альтернативной терапии возможно применение баклофена. При отсутствии эффекта от консервативной терапии применяются лазерная сфинктеротомия, инъекции ботулотоксина (БТ), стентирование или баллонная дилатация НУС.

Одним из перспективных малоинвазивных методов коррекции НДНМП является использование препаратов БТ. Наиболее часто в клинической практике используется серотип А (БТ-А). Первое исследование эффективности БТ-А при нейрогенной ГД проведено Schurch и сотр. в 2000 году [14]. За последующие 6 лет с помощью БТ-А проведено лечение ГД более чем у 600 пациентов, окончено 66 клинических исследований. Schurch и сотр. в 2004–2005 годах провели первое плацебо-контролируемое мультицентровое рандомизированное исследование БТ-А. Различные дозы препарата получили 59 пациентов с нейрогенной ГД: 19 пациентов – Botox 200 ЕД, 19 – Botox 300 ЕД, 21 – плацебо. Наблюдение продолжалось 6 месяцев. Эффект развивался на протяжении 2 недель. В группах, получавших БТ-А, эпизоды недержания мочи регрессировали в среднем на 50% с сохранением эффекта в течение всего периода наблюдения. При этом у 55% пациентов хотя бы в одном из контрольных уродинамических исследований признаков ГД не выявлялось. Также достоверно улучшилось качество жизни, увеличилась максимальная цистометрическая емкость и рефлекторный объем, снизилось максимальное детрузорное давление. За 6-месячный период наблюдения дозозависимого эффекта выявлено не было. Reitz и сотр. в 2007 году опубликовали результаты мультицентрового ретроспективного исследования эффективности БТ-А Botox в дозе 300 ЕД среди 200 пациентов с нейрогенной ГД [15]. Улучшение отмечалось в 96% случаев со средней длительностью эффекта 9 месяцев. При этом в 73% случаев в течение 3 месяцев сохранялось полное удержание мочи. Достигнутый эффект сохраняется от 6 до 12 месяцев и более. При этом эффективность при повторных инъекциях не снижается [16]. Большая длительность терапевтического эффекта в сравнении с введением препарата в поперечно-полосатую мускулатуру объясняется меньшей активностью аксонального спраутинга в гладкомышечной мускулатуре [17].

Инъекции БТ выполняются цистоскопически с различными методами анестезии. Количество точек для инъекций (10–30) и объем разового введения препарата (0,2–1 мл) также разнообразны. Однако отмечают тенденции к упрощению процедуры. Karsenty и сотр. [18] показали

отсутствие зависимости эффекта БТ-А от количества точек инъекции при равной суммарной дозе препарата. Противоречивые мнения сохраняются на счет целесообразности инъекций в область *trigonum vesicae*. В большинстве работ указывается на исключение *trigonum* из зон инъекций.

По сообщениям различных авторов, побочные эффекты, связанные с БТ-А, немногочисленные, преходящие и не имеют серьезных последствий. Не отмечено ни одного случая развития вегетативной дисрефлексии при введении препарата. После инъекции БТ-А может развиваться затруднение опорожнения МП и увеличение остаточной мочи, поэтому все пациенты, не желающие выполнять или редко выполняющие периодическую самокатетеризацию, должны быть предупреждены о возможных обстоятельствах. Schulte-Baukloh в 2005 году [18] отметил целесообразность сопутствующего введения БТ-А в НУС для предупреждения увеличения объема остаточной мочи.

По данным различных исследований, введение БТ-А осложнялось инфекцией нижних мочевых путей в 6–25% случаев, что по литературным данным совпадает с частотой воспалительных осложнений при проведении любого другого инструментального исследования НМП и подчеркивает важность отбора пациентов, совершенствования техники проведения манипуляции [15]. Несмотря на возможные осложнения, Game и сотр. доказали значительное снижение частоты мочевой инфекции после однократной инъекции БТ-А в детрузор [19]. Полученные результаты авторы связывают с улучшением уродинамических показателей, отражающих увеличение емкости МП при низком давлении.

В данной публикации мы приводим собственный опыт применения инъекции БТ-А в детрузор у пациентов с патологией спинного мозга. Всего обследовано 34 пациента с синдромом гиперактивного МП. Возраст составил 40 (32; 49) лет. Мужчин было 11 (32%), женщин – 23 (68%). Травма спинного мозга являлась причиной патологии у 21 (61%) пациента, миелопатия, воспалительные процессы и новообразования – в 7 (21%), 3 (9%) и 2 (6%) случаях соответственно. В единственном случае причиной НДНМП являлся врожденный порок развития спинного мозга. Давность заболевания свыше 3 лет была у 26 (76%) пациентов, до 1 года – у 5 (14%).

ГД верифицировалась цистометрически и подтверждалась анализом данных дневника мочеиспусканий, данными ультразвукового сканирования НМП, включая состояние пузырно-уретрального сегмента с выполнением пробы Вальсальвы. При необходимости исключения ПМР или сморщенного МП выполнялась ретроградная цистография. Качество жизни, связанное с недержанием мочи, изучалось при анонимном анкетировании пациентов по шкалам QoL-I, IPSS-QoL, ВАШ.

На этапе первичной диагностики были выработаны критерии включения и исключения спинальных пациентов с недержанием мочи для последующей терапии препаратом БТ-А. При этом учитывались личный опыт курации пациентов с НДНМП, результаты проведенных зарубежных исследований эффективности БТ. Были определены следующие критерии включения: недержание мочи вследствие ГД; стойкий неврологический дефицит в течение последних 6–12 месяцев; недостаточная эффективность консервативной терапии в предупреждении





эпизодов недержания мочи; выраженное снижение качества жизни вследствие недержания мочи; возможность осуществления периодической самокатетеризации; подписание информированного согласия. Критериями исключения являлись: смешанное недержание мочи; хроническая задержка мочи; отсутствие положительной реакции на прием М-холиноблокаторов; снижение растяжимости детрузора ниже 10 мл/см H<sub>2</sub>O; сморщенный МП; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; сопутствующая патология нервной системы, приводящая к прогрессирующей мышечной слабости, когнитивным нарушениям; острая или декомпенсированная соматическая и психиатрическая патология.

На момент включения в данное исследование все пациенты были ранее консультированы в РНПЦ неврологии и нейрохирургии с назначением консервативного медикаментозного лечения НДНМП. Длительность терапии в амбулаторных условиях составляла не менее двух месяцев. Первоначально назначалась монотерапия М-холиноблокаторами (оксибутинин 5–15 мг/сут, тропсия хлорид 15–60 мг/сут) под контролем ООМ ультразвуковым методом. При увеличении ООМ свыше 50 мл или появлении напряженного мочеиспускания дополнительно назначались α-1-адреноблокатор тамсулозин 200–400 мг/сут и/или миорелаксант баклофен 10–75 мг/сут. Если до назначения лечения ООМ превышал 100 мл и выявлялась выраженная спастичность в нижних конечностях и МТД, то терапия начиналась с тамсулозина и/или баклофена. Вначале назначались низкие терапевтические дозы препаратов. В последующем дозы увеличивали до достижения оптимального баланса между терапевтическим эффектом и побочным действием используемых препаратов.

Все пациенты имели клинические симптомы нарушения реципрокности взаимодействия детрузора и сфинктерного аппарата, проявляющиеся затруднением инициации или прерывистостью мочеиспускания. В 17 (57%) случаях в связи с отсутствием сбалансированного влияния на функцию НМП пациенты получали комбинированную медикаментозную терапию. Только 8 из 30 пациентов были удовлетворены эффективностью медикаментозного лечения. Низкая приверженность пациентов к катетеризации послужила основным поводом для отказа от контрольного цистометрического исследования в 17 (50%) случаях.

В соответствии с критериями включения и исключения для введения БТ-А было отобрано 5 пациентов (возраст 23–59 лет, все женщины). Неврологически: 4 случая позвоночно-спинномозговой травмы в анамнезе и 1 случай миелодисплазии. Давность патологии 8–23 года. Хирургическое вмешательство по поводу основного заболевания было проведено в трех случаях травматического повреждения и при врожденном пороке развития спинного мозга (удаление менингоцеле на уровне крестцовых позвонков). Во всех случаях женщины имели активную социальную позицию и были трудоустроены, несмотря на наличие I–II групп инвалидности по данной патологии. Недержание мочи вследствие ГД являлось ведущей причиной, снижающей качество жизни, так как ограничение способности к передвижению компенсировалось использованием инвалидных колясок и личного автотранспорта с ручным управлением.

Для внутридетрузорных инъекций мы применяли препарат БТ-А – диспорт (Ipsen, Великобритания). Введение БТ-А проводилось нами в

стационарных условиях. Накануне или непосредственно при поступлении в РНПЦ неврологии и нейрохирургии проводился бактериологический анализ мочи, так как одним из условий выполнения процедуры являлось отсутствие роста бактериальной флоры в моче. При необходимости проводился курс соответствующей антибактериальной терапии. Инъекции БТ-А осуществлялись врачом-урологом в условиях операционной 4-й городской клинической больницы им. Н.Е. Савченко. Пациентам проводилась внутривенная седация 0,5%-ным сибазоном или тиопенталом натрия с целью анальгезии, а также для предупреждения вегетативной дисрефлексии и непроизвольных сокращений мышц нижних конечностей вследствие спинальных автоматизмов. Инъекции осуществлялись эндоскопически после визуального осмотра в 20 точек детрузора, исключая устья мочеточников и треугольник Льебо. Предварительно 1 флакон препарата (500 ЕД) разводили в 10 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия для инъекций в соответствии с указанными в инструкции рекомендациями. Таким образом, разовая инъекция содержала 25 ЕД – 0,5 мл раствора, а суммарная доза – 500 ЕД. С целью дренирования МП устанавливался катетер Фолея сроком на 12–24 часа. Непосредственно перед проведением инъекций и в течение последующих 1–2 суток пациенты получали антибактериальную терапию цефалоспорином третьего поколения внутривенным или внутримышечным доступом. В последующем проводилось плановое контрольное обследование в условиях консультативно-поликлинического или неврологического отделений РНПЦ неврологии и нейрохирургии через 1, 3, 6 и 12 месяцев после введения препарата. При возникновении внеплановых ситуаций осуществлялись консультации и необходимое обследование и/или лечение без учета периодичности запланированных визитов. Обязательным условием планового осмотра являлось проведение клинического неврологического и урологического осмотров, УИ, общеклинических лабораторных анализов крови и мочи, заполнение опросников IPSS, IPSS-QoL, QoL-I и ВАШ.

Динамическое наблюдение в течение 1 года было проведено у четырех пациентов, в течение 6 месяцев – в одном случае. Осложнений от процедуры введения препарата БТ-А не было. Системных побочных эффектов также не отмечено. В трех случаях в связи с транзиторным развитием напряженного мочеиспускания и увеличением максимального ООМ свыше 100 мл пациенты в течение последних двух недель первого месяца проводили периодическую самокатетеризацию 2–4 раза в сутки. Данный факт не оказывал негативного влияния на качество жизни пациентов, так как они уже владели техникой самокатетеризации и эпизодически использовали постоянный катетер Фолея с целью предупреждения недержания мочи. Максимальный эффект действия БТ-А развивался в течение первого месяца после проведения инъекций, что отображалось на изменении уродинамических параметров и качестве жизни пациентов. Прирост цистометрической емкости составил от 105 до 356 мл (в среднем 256 мл), а среднесуточный объем мочеиспускания – от 93 до 244 мл (в среднем 185 мл). Во всех случаях при проведении цистометрии МП оставался стабильным без появления НСД при наполнении до 300 мл. В трех случаях при дальнейшем наполнении отмечалась фазная ГД, которая, однако, не приводила к подтеканию мочи.



При этом Pdet max не превышало критический порог в 40 см H<sub>2</sub>O. В двух случаях инъекции БТ-А стабилизировали детрузор при наполнении до 400 мл на период не менее 3 и 12 месяцев (даты контрольных обследований). Клинически достигнутое улучшение цистометрических параметров проявлялось регрессом поллакиурии, никтурии, ургентности с достижением достаточного контроля над функцией мочеиспускания. При этом недержание мочи не отмечалось в течение 6 и 12 месяцев в 3 и 2 случаях соответственно.

Качество жизни, связанное с нарушением функции мочеиспускания, у всех пациентов улучшилось по шкале QoL-I не менее чем в 2 раза, а по шкалам IPSS-QoL и ВАШ – не менее чем в 3 раза хотя бы по одной из них. К шестому месяцу наблюдения намечалось обратное снижение качества жизни пациентов, которое тем не менее при контрольном опросе на 12-м месяце наблюдения не достигло прежнего уровня. Каждый из пяти наблюдаемых пациентов изъявил желание повторить инъекции БТ-А после окончания действия препарата.

Таким образом, внутридetrузурные инъекции БТ-А являются высокоэффективной малоинвазивной процедурой, способствующей коррекции нейрогенной ГД вследствие спинальной патологии [20–22]. Анализ уродинамических показателей подтверждает эффективность дозировки 500 ЕД диспорта для предотвращения клинически значимых НСД, снижения Pdet в фазе наполнения МП до физиологического уровня. Клинико-инструментальная оценка результатов лечения с помощью БТ-А ограничивает показания к данному виду терапии ГД при патологии спинного мозга. Процедура отбора кандидатов для лечения БТ-А должна базироваться на тщательном клиническом обследовании пациентов с динамической оценкой симптомов и признаков НДНМП в реальных бытовых условиях с учетом качества жизни пациентов и клинико-инструментальной оценки функции НМП с выполнением цистометрии наполнения и УЗИ МП.

Обязательными условиями использования БТ-А являются обучение пациентов проведению самокатетеризации МП и динамическое врачебное наблюдение с контролем остаточной мочи в течение первого месяца после инъекции. Цистометрию наполнения целесообразно выполнять через 1 и 6 месяцев после манипуляции для оценки степени подавления ГД. Выраженность и длительность клинически значимого эффекта, малоинвазивность процедуры введения БТ-А определяют важность данного вида терапии НДНМП при спинальной патологии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kadykov A.S. (2009) *Reabilitatsiya nevrologicheskikh bolnykh* (Rehabilitation of neurological patients). Moscow: MEDpress-inform. (in Russian)
2. Smychek V.B., Osipov Yu.V., Dulub O.I. (2009) *Meditsinskaya reabilitatsiya postradavshikh ot pozvonochno-spinalnoy travmy na etapakh okazaniya spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi: Instruktsiya po primeneniyu № 216–1208* [Medical rehabilitation of the victims of spinal trauma at the stages of specialized medical care: instructions for use No. 216–1208]. Minsk. (in Russian)
3. Bladder management for adults with spinal cord injury: a clinical practice guideline for health-care providers. Consortium for spinal cord medicine [Electronic resource. Paralyzed Veterans of America]. 2006. Mode of access: [http://www.pva.org/site/DocServer/Bladder\\_WEB.pdf?docID=1101](http://www.pva.org/site/DocServer/Bladder_WEB.pdf?docID=1101) (accessed 23.01.2009).

4. Stohrer M. (2003) Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. European Association of Urology [Electronic resource]. Mode of access: [http://www.uroweb.org/fileadmin/user\\_upload/Guidelines/neurogenic.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/neurogenic.pdf). (accessed 12.06.2009).
5. Penders J. (2003) Urinary infections in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*, vol. 41, no 10, pp. 549–552.
6. Abrams P. (2002) The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn.*, vol. 21, no 2, pp. 167–178.
7. Vaidyanathan S. (2002) Vesicoureteral reflux and bladder management in spinal cord injury patients. *Spinal Cord*, vol. 40, no 3, pp. 150–152.
8. Sacomani C.A.R. (2003) Effect of the trauma mechanism on the bladder-sphincteric behavior after spinal cord injury. *Spinal Cord*, vol. 41, no 1, pp. 12–15.
9. Chappie Ch.R. (2008) The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* vol. 54, no 3, pp. 543–562.
10. Danilov V.V. (2006) *Obosnovaniye srokov naznacheniya M-kholinolitikov pri konservativnom lechenii giperaktivnogo mochevogo puzryra* [Justification of the timing of prescribing M-anticholinergics in the conservative treatment of overactive bladder]. *Urology-Russia*, no 5, pp. 71–74.
11. Amend B. (2008) Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur. Urol.* vol. 53, no 5, pp. 1021–1028.
12. Ruggieri M.R.Sr., Braverman A.S., Pontari M.A. (2005) Combined use of alpha-adrenergic and muscarinic antagonists for the treatment of voiding dysfunction. *Urology*, vol. 174, no 5, pp. 1743–1748.
13. Cardozo L. (eds.) (2006) *Textbook of female urology and urogynecology*. UK: Informa Healthcare.
14. Schurch B. (2000) Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *Urology*, vol. 164, no 3, pp. 692–697.
15. Reitz A. (2007) Do repeat intradetrusor botulinum toxin type A injections yield valuable results? Clinical and urodynamics results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Eur. Urol.* vol. 52, no 6, pp. 1729–1735.
16. Apostolidis A., Haferkamp A., Aoki A.R. (2006) Understanding the role of botulinum toxin A in the treatment of the overactive bladder more than just muscle relaxation. *Eur. Urol.* vol. 5, no 11, suppl. 5, pp. 670–678.
17. Grosse J., Kramer G., Stohrer M. (2005) Success of repeat detrusor injections with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur. Urol.* vol. 47, no 5, pp. 653–659.
18. Game X. (2008) Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur. Urol.* vol. 53, no 3, pp. 613–619.
19. Patel A.K., Patterson J.M., Chappie Ch.R. (2006) Botulinum toxin injection for neurogenic and idiopathic detrusor overactivity: a critical analysis of results. *Eur. Urol.* vol. 50, no 4, pp. 684–710.
20. Zabrodets G.V. (2011) *Dinamika proyavleniy neyrogennoy disfunktsii nizhnikh mochevykh putey vsledstviye patologii spinnogo mozga. pri lechenii preparatom Disport* [Dynamics of manifestations of neurogenic dysfunction of the lower urinary tract due to pathology of the spinal cord during treatment with Dysport]. *Dostizheniya nevrologii i neyrokhirurgii: materialy 10-oy Respublikanskoj konf. s mezhdunarodnym uchastiyem po nevrologii i neyrokhirurgii dlya molodykh spetsialistov*. Rechitsa. 26.05.2011. Neurology and neurosurgery in Belarus, no 2, pp. 128–129.
21. Likhachev S.A., Strotskiy A.V., Zabrodets G.V., Raguzin A.A. (2010) *Pervyy opyt lecheniya neyrogennoy giperaktivnosti detruzora preparatom botulotoksina A Disport v Belarusi* [The first experience of treating neurogenic detrusor overactivity with botulinum toxin A Dysport in Belarus]. *Meditsinskiye novosti*, no 1, pp. 35–38.
22. Likhachev S.A., Strotskiy A.V., Zabrodets G.V., Raguzin A.A. (2010) *Primeneniye preparata botulotoksina tipa A v lechenii neyrogennoy disfunktsii nizhnikh mochevykh putey pri patologii spinnogo mozga* [The use of botulinum toxin type A in the treatment of neurogenic dysfunction of the lower urinary tract in the pathology of the spinal cord] *Aktualnyye voprosy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi. novyye napravleniya v meditsine: materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii. posvyashchennoy 50-letiyu UZ "4-ya gorodskaya klinicheskaya bolnitsa im. N.E. Savchenko"*. Minsk. 30.10.2010. BGMU, Minsk: UP "Donarit", pp. 199–201.

Поступила/Received: 25.09.2020  
Контакты/Contacts: gzabrodzets@tut.by



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.042>  
УДК 616.8-009.12:616-08:615.03

Рушкевич Ю.Н., Лихачев С.А., Галиевская О.В.  
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Rushkevich Y., Likhachev S., Haliyeuskaya V.  
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

## Спастичность: клиничко-патофизиологические особенности и ботулинотерапия

### Spasticity: Clinical, Pathophysiological Features and Botulinum Toxin Therapy

#### Резюме

Спастичность – состояние аномально повышенного мышечного тонуса, возникающее при многих неврологических заболеваниях, в том числе при острых нарушениях мозгового кровообращения, травматических, воспалительных и иных поражениях центральной нервной системы. Медико-социальное значение проблемы обусловлено высокой распространенностью, поражением лиц трудоспособного возраста и высокой инвалидизацией. Согласно международным представлениям, спастичность – это сенсомоторное расстройство, возникающее вследствие поражения верхнего мотонейрона, пирамидных и экстрапирамидных структур головного мозга и проявляющееся непроизвольной мышечной активностью, что приводит к вторичным изменениям в мышцах, сухожилиях и суставах, которые усиливают двигательные расстройства. Клинически спастичность проявляется повышенным мышечным сопротивлением, характерным признаком которого является феномен «складного ножа». Основной задачей лечения является уменьшение либо устранение синдрома спастичности, что нередко ведет к необходимости сочетания различных методов воздействия на разные патогенетические механизмы спастичности. Для лечения спастичности используют кинезиотерапию, ортезирование, физиотерапевтические методики, хирургические методы лечения, ботулинотерапию. Препараты ботулотоксина типа А вошли во все международные стандарты по лечению спастичности как эффективные и безопасные препараты с высокой степенью доказательности. Ботулинотерапия спастичности на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии проводится с 2013 г., за это время успешно пролечено более 120 пациентов, серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Своевременная диагностика данного синдрома необходима для адекватной коррекции спастичности, что в итоге способствует повышению качества жизни пациентов. Правильное и раннее применение ботулинотерапии улучшает прогноз и функциональные возможности пациентов.

**Ключевые слова:** спастичность, клинические особенности и патофизиология спастичности, ботулинотерапия.

#### Abstract

Spasticity is a condition of abnormally increased muscle tone that occurs in many neurological diseases, including acute disorders of the cerebral circulation, traumatic, inflammatory, and other lesions of the central nervous system. The medical and social significance of this problem is caused

by the high prevalence, affecting people of the working age, and high level of disability. According to international concepts, spasticity is a sensomotor impairment due to the damage to the upper motor neuron, pyramidal and extrapyramidal structures of the brain, which manifests itself in spontaneous muscle activity, which leads to secondary changes in the muscles, tendons, and joints that increase motor disorders. Clinically, spasticity is manifested through increased muscle resistance. The main goal of treatment is to reduce or eliminate the spasticity syndrome, which often leads to the need to combine different methods of influencing different pathogenetic mechanisms of spasticity. For the treatment of spasticity, the kinesiotherapy, physiotherapy techniques, surgical methods of treatment, and botulinum therapy are used. Botulinum toxin type A drugs are included in all international standards for the treatment of spasticity as effective and safe drugs with a high degree of evidence. At the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, the botulinum spasticity therapy has been used since 2013. During this time, more than 120 patients were successfully treated and no serious adverse events were observed. Timely diagnostics of the spasticity syndrome is necessary for adequate correction of spasticity, which ultimately contributes to improving the quality of life of patients. Correct and early use of botulinum therapy improves the prognosis and functional capabilities of patients.

**Keywords:** spasticity, clinical features and pathophysiology of spasticity, botulinum toxin therapy.

#### Эпидемиология и этиология спастичности

Спастичность – это патологическое состояние аномально повышенного мышечного тонуса, возникающее при многих неврологических заболеваниях – острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК), травматических, воспалительных и демиелинизирующих поражениях центральной нервной системы, нейродегенеративных заболеваниях, детском церебральном параличе, опухлях, гипоксических повреждениях и др. (табл. 1).

Медико-социальное бремя проблемы спастичности велико и значимо. Эпидемиологические показатели нозологий, ассоциированных с формированием спастичности, были получены при метаанализе данных 24 исследований. Так, первичная заболеваемость инсультом составляет 30–485 на 100 000 населения, а его распространенность 40–600 на 100 000 населения, распространенность рассеянного склероза 2–350 на 100 000 населения, детский церебральный паралич – 240–360 на 100 000 населения, первичная заболеваемость черепно-мозговой травмой (ЧМТ) – 100–235 на 100 000 населения, спинальной травмой – 22–90 на 100 000 населения [1].

Спастичность, связанная с поражением центральной нервной системы (ЦНС), встречается более чем у 12 000 000 человек в мире [2]. После перенесенного инсульта спастичность, по данным разных авторов, развивается через 3–12 месяцев у 20–40% пациентов [3–5]. Распространенность спастичности у пациентов с рассеянным склерозом составляет 41–66%, а после ЧМТ – 13% [1].

Период развития спастичности широко варьирует при разных заболеваниях. После инсульта возникновение спастичности отмечается у 4–27% пациентов через 1–4 недели, у 19–26,7% пациентов через 1–3 месяца, а у 17–42,6% – более чем через 3 месяца [6]. Спастичность только в верхней руке регистрируется у 15% пациентов, в то время как по гемипатии – в руке и ноге у 67% пациентов. Спастичность, развивающаяся в



**Таблица 1**  
Нозологии, ассоциированные со спастичностью церебрального и спинального генеза

Причина	Нозологии
Церебральное происхождение	Детский церебральный паралич Черепно-мозговая травма Инсульт Рассеянный склероз Опухоли головного мозга Токсическая энцефалопатия Гипоксическая энцефалопатия Наследственная спастическая параплегия Мультисистемная атрофия Спиноцереbellарная дегенерация Врожденные нарушения обмена веществ (лейкодистрофии) БАС
Спинальное происхождение	Рассеянный склероз Травма спинного мозга Миелит Нарушения спинального кровообращения Опухоли спинного мозга

**Table 1**  
Nosologies associated with spasticity of cerebral and spinal origin

Cause	Nosologies
Cerebral origin	Infantile cerebral palsy Traumatic brain injury Stroke Multiple sclerosis Brain tumor Toxic encephalopathy Hypoxic encephalopathy Hereditary spastic paraplegia Multiple system atrophy Spinocerebellar degeneration Congenital metabolic disorders (leukodystrophy) ALS
Spinal origin	Multiple sclerosis Spinal cord injury Myelitis Disorders of blood circulation in the spinal cord Spinal cord tumors

первые 3 месяца от начала инсульта, называется ранней. Максимальное восстановление утраченных моторных функций у 80% пациентов отмечено также в первые 3 месяца после ОНМК [7].

Предикторами развития спастичности являются выраженный парез, плохое восстановление, гемипгестезия, левополушарный инсульт, постинсультная боль, низкий балл по шкале Бартела в конце острого периода, курение [8].

Наличие пареза лимитирует физическую активность пациента, но выраженная спастичность значительно усугубляет двигательные нарушения, еще более снижая функциональные возможности пациента. Пациенты со спастичностью имеют повышенный риск падений, у них нередко возникают контрактуры и деформации конечности, которые затрудняют ежедневный уход, развиваются болезненные мышечные спазмы, пролежни, остеопороз, тазовые расстройства. Тем не менее в определенных ситуациях спастичность может улучшать двигательные возможности пациента при умеренной степени выраженности, обеспечивая устойчивость при ходьбе, способствует поддержанию мышечной

массы, снижает риск глубоких тромбозов, препятствует развитию остеопороза [4, 7, 9].

Своевременное выявление спастичности, понимание патофизиологических процессов ее развития позволят повысить диагностику этого синдрома и использовать адекватные с доказательной базой методы коррекции спастичности, что в итоге будет способствовать повышению качества жизни пациентов.

**Патофизиология и клинические особенности спастичности**

По определению Lance (1980 г.), традиционное понятие спастичности трактовалось как: «спастичность – это двигательное нарушение, которое характеризуется зависимым от скорости увеличением тонических рефлексов растяжения (мышечного тонуса) и повышенными проприоцептивными мышечными рефлексами как проявление гипервозбудимости рефлекса растяжения, являясь одним из компонентов синдрома верхнего мотонейрона» [5].

Согласно международным современным представлениям, спастичность – это сенсомоторное расстройство, возникающее вследствие поражения верхнего мотонейрона (ВМН) и проявляющееся преходящей или стойкой непроизвольной мышечной активностью (EU-SPASM, 2006).

В настоящее время спастичность рассматривается как комбинированное поражение пирамидных и экстрапирамидных структур головного мозга. В случаях поражения головного мозга при инсульте обычно возникает поражение не только кортикоспинальных трактов, но и экстрапирамидных путей (самых базальных ганглиев или приходящих либо исходящих от них путей). Причинами повышения мышечного тонуса при спастичности являются: изменения афферентного входа спинальных мотонейронов, изменения в рефлекторной цепи, затрагивающие возбудимость мотонейронов, изменения внутренних свойств мотонейронов [6, 10].

На развитие и формирование спастичности оказывают значительное влияние следующие факторы [11, 12]:

- уровень и объем повреждения путей, идущих к ВМН;
- поражение базальных ядер и нисходящих трактов от ствола головного мозга (в частности ретикулоспинальных и вестибулоспинальных);
- снижение эффективности и/или изменение активности ингибирующих путей;
- развитие адаптивных изменений в спинальных мотонейронах (изменение возбудимости спинальных интернейронов, гипервозбудимость рецепторов, формирование новых синапсов вследствие спрутинга);
- изменение свойств мышц в покое;
- нейробиохимические изменения в мышцах.

Развитие спастичности при центральном парезе конечности связывается со снижением тормозных влияний на спинальные мотонейроны и интернейроны, что приводит к увеличению числа импульсов, достигающих альфа-мотонейронов в ответ на растяжение мышцы [11, 12]. Если постинсультный парез сохраняется в течение длительного времени (несколько месяцев и более), могут возникнуть структурные изменения



сегментарного аппарата спинного мозга (укорочение дендритов альфа-мотонейронов и коллатеральный спрутинг афферентных волокон, входящих в состав задних корешков, которые способствуют прогрессированию процесса [5, 12, 13].

Роль мышечного поражения в формировании спастичности определяется вторичными изменениями в мышцах, сухожилиях и суставах, которые усиливают двигательные расстройства. Сопротивление пассивному движению, возникающее в пораженной мышце при ее растяжении, зависит не только от рефлекторного тонического напряжения мышцы, но и от вторичных изменений мышц (фиброз, атрофия, контрактура) и других тканей.

В практических целях важно учитывать, какие конкретные механизмы приводят к повышению мышечного тонуса, так как это играет важную роль при выборе терапевтической тактики. Так, эффективность применения миорелаксантов в случае органической перестройки мускулатуры зачастую оказывается невысокой [12, 13].

Показано, что спастичность могут усиливать ряд факторов внешней и внутренней среды [14] (табл. 2).

Клинически спастичность проявляется повышенным мышечным сопротивлением, варьирующим по своей выраженности в зависимости от амплитуды и угловой скорости производимого пассивного движения. Характерным признаком является феномен «складного ножа», когда при пассивном сгибании пораженной конечности выраженное в начале движения сопротивление мышцы внезапно сменяется ее сокращением в направлении производимого движения. Спастичность, как правило, сопровождается парезом и иной симптоматикой, характерной для поражения верхнего мотонейрона. Сразу после развития инсульта мышечный тонус в паретичных конечностях чаще снижен, однако в течение 2–3 дней он повышается, приводя в конечном счете к характерной позе с повышением тонуса в аддукторах и флексорах руки и аддукторах и экстензорах ноги. Легкие изменения в двигательной сфере в виде некоторого снижения мышечной силы и оживления рефлексов могут

**Таблица 2**  
Факторы, усиливающие спастичность

Внешние факторы	Внутренние факторы
Плохая подгонка инвалидного кресла, обуви Неправильная укладка спастической конечности Неправильно наложенные биндажи, ортезы Низкая температура окружающей среды Тесная одежда Постоянный мочевого катетер	Инфекции мочевого тракта Запоры, задержка мочи Болевые раздражители (например, вросший ноготь) Пролежни Зоны внескелетной оссификации Переломы, вывихи Тревога

**Table 2**  
Factors that increase spasticity

External factors	Internal factors
Poor fit of wheelchair, shoes Incorrect laying of the spastic limb Incorrectly applied bandages, orthoses Low environment temperature Tight clothing Permanent urinary catheter	Urinary tract infections Constipation, urinary retention Pain stimuli (for example, ingrown toenail) Bedsores Zones of extra-skeletal ossification Fractures, dislocations Anxiety

отмечаться и на ипсилатеральной стороне. Повышение мышечного тонуса в паретичных конечностях может возникать не только по прошествии нескольких дней от начала заболевания, но и спустя более продолжительный период времени (через недели и даже месяцы) [5, 13].

Выраженность клинических проявлений может варьировать в зависимости от локализации очага, объема пораженной ткани и длительности заболевания. В реабилитационном периоде после инсульта вначале происходит восстановление движений в проксимальных отделах конечностей, затем в дистальных. Обычно при инсульте соответствующей локализации слабость в верхних конечностях возникает раньше, чем слабость в нижних конечностях и, как правило, восстановление нормальных двигательных функций в гемипаретичной руке происходит хуже, чем в ноге. Одним из объяснений этому является то, что функциональное восстановление в руке включает не только регресс мышечной слабости, но также восстановление способности к выполнению тонких скоординированных движений. В отличие от этого функциональное восстановление в ноге, что проявляется восстановлением ходьбы, может протекать даже при незначительном или умеренном нарастании мышечной силы. Кроме того, успех реабилитационных мероприятий в руке может быть в значительной мере ограничен из-за присоединения изменений в плечевом суставе и связанном с этим возникновением боли [13].

**Таблица 3**  
Модифицированная шкала Эшворта

Степень, балл	Изменения
0	Нет повышения тонуса
1	Легкое повышение мышечного тонуса, проявляющееся резкой схваткой с последующим расслаблением или минимальным сопротивлением в конце движения при сгибании или разгибании пораженной конечности
1+	Легкое повышение мышечного тонуса, проявляющееся резкой схваткой с последующим минимальным сопротивлением на оставшемся (но не более половины) протяжении движения (пассивного)
2	Более выраженное повышение мышечного тонуса на протяжении всего движения, но конечность легко двигается
3	Значительное повышение мышечного тонуса, пассивное движение совершается с трудом
4	Пораженные конечности ригидны в положении сгибания или разгибания. Невозможно согнуть или разогнуть пораженную конечность

**Table 3**  
Modified scale of Ashworth

Degree	Changes
0	No increase of tone
1	A slight increase of muscle tone, manifested by a sharp contraction followed by relaxation or minimal resistance at the end of the movement when flexing or extending the affected limb
1+	A slight increase of muscle tone, manifested by a sharp contraction followed by minimal resistance for the remaining (but not more than half) of the movement (passive)
2	More pronounced increase of muscle tone throughout the movement, but the limb moves easily
3	A significant increase of muscle tone, passive movement is performed with difficulty
4	The affected limbs are rigid in the flexion or extension position. It is impossible to bend or unbend the affected limb



Распределение спастичности в мышцах, как правило, неравномерное, она больше выражена в антигравитационных мышцах: сгибателях руки и разгибателях ноги, в приводящих мышцах плеча, пронаторах предплечья, при этом спастичность больше выражена в руке.

Наличие спастичности способствует хронизации болевого синдрома и затрудняет реабилитацию, способствует дальнейшему снижению функциональных возможностей пациентов.

Выделяют 5 основных паттернов спастичности руки: I – приведенное, внутреннее ротированное плечо, II – согнутый локоть, III – согнутое запястье, IV – пронированное предплечье, V – сжатый кулак. Конечно, в клинической практике вариантов спастичности значительно больше, например, разгибательные паттерны и спастическая дистония.

В настоящее время применяются объективные шкалы, позволяющие количественно оценить степень нарушений функций у пациентов со спастичностью: модифицированная шкала оценки спастичности Эшворта (MAS) и шкала Тардые.

Модифицированная шкала Эшворта (табл. 3) является наиболее часто используемой клиницистами шкалой в рутинной практике.

#### Ботулинотерапия спастичности

Основной задачей лечения спастических синдромов является уменьшение либо устранение синдрома спастичности. Начинать лечение спастичности целесообразно в том случае, если имеет место значительное нарушение двигательных функций в повседневной активности, резкое затруднение поддержания позы, возникновение связанного со спастичностью болевого синдрома.

Сложность и низкая эффективность медикаментозного лечения постинсультной спастичности ведет к необходимости сочетания различных методов воздействия на разные патогенетические механизмы спастичности. Для лечения спастичности используют кинезиотерапию, ортезирование, физиотерапевтические методики, хирургические методы лечения, ботулинотерапию.

В настоящее время препараты ботулотоксина типа А (БТА) вошли во все международные стандарты по лечению спастичности как эффективные и безопасные препараты с высокой степенью доказательности. Так, в протоколах Американской академии неврологии по лечению спастичности у взрослых применение БТА рекомендовано для снижения мышечного тонуса и улучшения пассивной функции конечности (уровень доказательности А), а также улучшения активной функции конечности (уровень доказательности В) [15]. В Национальном руководстве Великобритании по лечению спастичности отмечено, что местное внутримышечное введение БТА является общепризнанным медикаментозным лечением фокальной спастичности (с уровнем доказательности I в лечении спастичности верхней и нижней конечности) [16]. В Руководстве немецкого общества неврологов сказано, что ботулинотерапия является подтвержденной доказательной медициной формой лечения локальной спастичности [17].

Ботулинотерапия спастичности в настоящее время стала «золотым стандартом» в реабилитации пациентов с фокальной и сегментарной спастичностью, которая реально позволяет расширить возможности реабилитации и улучшить ее эффективность [15, 16].

Применение препаратов БТА является патогенетически обоснованным, так как ряд расстройств, возникающих при повышении мышечного тонуса (изменение реакции на растяжение, нарушение быстрого расслабления мышечного волокна, нарушение реципрокного ингибирования, нарушение сократительных способностей мышцы вследствие изменения структуры мышечного волокна, вторичное возникновение боли и нарушение способности мышц-антагонистов оказывать сопротивление, сопоставимое с действием спастически измененных мышц) могут быть уменьшены при использовании методов хемоденервации мышц [12, 13].

Ботулинотерапия спастичности на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии (рис. 1, 2) проводится с 2013 г., когда выполнялась НИР «Разработать и внедрить комплекс реабилитационных мероприятий при постинсультной спастичности верхней конечности» (№ госрегистрации 20130976, срок выполнения: 2013–2015 гг.) ОНТП «Экспертно-реабилитационные технологии» под руководством профессора д. м. н. Лихачева С.А., ответственный исполнитель д. м. н. Рушкевич Ю.Н. Результатом работы стала инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь «Метод комплексной медицинской реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью верхней конечности» № 125-1115 от 27.11.2015 г., которая позволила внедрить ботулинотерапию спастичности в рутинную практику, но на платной основе.

За прошедший период времени в центре внедрены методики лечения спастичности верхней и нижней конечности [13, 18]. Пролечено более 120 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет. Причинами развития спастичности были перенесенные внутримозговые кровоизлияния (ВМК), инфаркты мозга, нейродегенеративные заболевания (нижняя спастическая параплегия, боковой амиотрофический склероз), последствия хирургического лечения опухолей головного мозга, ЧМТ.



Рис. 1. Инъекция препарата ботулотоксина типа А при терапии спастичности верхней конечности

Fig. 1. Injection of botulinum toxin type A in the treatment of upper limb spasticity



Рис. 2. Инъекция препарата ботулотоксина типа А при терапии спастичности нижней конечности

Fig. 2. Injection of botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity



Все инъекции проводились под УЗ-контролем с целью повышения эффективности и безопасности инъекций.

Возникновение эффекта после введения отмечалось в разные сроки: от 5–6 часов (начало действия БТА) до 3 недель. Длительность эффекта от инъекций наблюдалась от 1,5–2 месяцев, при выраженной спастике до 12 месяцев и более. При повторных инъекциях регистрировали более низкий уровень исходной спастичности, увеличение активной и/или пассивной функции руки к моменту последующего введения БТА, удлинение сроков между инъекциями до 8–12 месяцев.

За нашу 7-летнюю практику ботулинотерапии мы не наблюдали серьезных нежелательных явлений. Из побочных эффектов были кратковременная слабость инъецированных мышц, проходящая самостоятельно в течение 7–14 дней у 2 пациентов.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спастичность является важной медико-социальной проблемой, которая требует четкой и быстрой диагностики и незамедлительных мер по ее устранению во избежание необратимых структурных изменений в мышечной ткани и неблагоприятного прогноза для реабилитации и функционального восстановления. Спастичность – динамический синдром, который может изменяться в зависимости от факторов внешней и внутренней среды. Поэтому бездействие и выжидательная тактика клинициста может ухудшить реабилитацию пациента и качество его жизни.

Ботулинотерапия способствует снижению спастичности, боли, мышечных спазмов и повышает качество жизни пациентов. Правильное и раннее применение ботулинотерапии позволит улучшить прогноз и функциональные возможности пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ■ ЛИТЕРАТУРА

- Martin A., Abogunrin S., Kurth H., Dinet J. (2014) Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsych Dis Treat*, vol. 10, pp. 111–122. doi: 10.2147/NDT.
- Meijer R., Wolswijk A., Eijdsden H.V. (2017) Prevalence, impact and treatment of spasticity in nursing home patients with central nervous system disorders: a cross-sectional study. *Disabil Rehabil*, vol. 39(4), pp. 363–71. doi: 10.3109/09638288.2016.1146351.
- Lundström E., Smits A., Terent A., Borg J. (2010) Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. *J Rehabil Med*, vol. 42, pp. 296–301. doi: 10.2340/16501977-0509.
- Khat'kova S.E. (2012) Sovremennye tendentsii v lechenii postinsul'noi spastichnosti s ispol'zovaniem botulinoterapii (disport). [Current trends in the treatment of post-stroke spasticity using botulinum therapy (Dysport)]. *Zhurn.nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*, vol. 112(8), pp. 92–99.
- Hasanova D.R., Agafonova N.V., Starostina G.H. (2016) Postinsul'tnaya spastichnost' [Post-stroke spasticity]. *Consilium Medicum*, vol. 18(2), pp. 31–36.
- Wissel J., Manack A., Brainin M. (2013) Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology*, vol. 80 (3 Suppl 2), pp. 13–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182762448.
- Hasanova D.R., Agafonova N.V. (2012) Botulinoterapija pri rannei postinsul'noi spastichnosti ruki. [Botulinum therapy for early post-stroke spasticity of the hand]. *Klin. Gerontologija*, vol. 11–12, pp. 25–31.
- Jörg Wissel, Ludwig D. (2010) Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*, vol. 257(7), pp. 1067–1072. doi: 10.1007/s00415-010-5463-1.
- Kamchatnov P.R. (2004) Spastichnost' – sovremennye podhody k terapii. [Spasticity – modern approaches to therapy]. *Russkij medicinskij zhurnal*, vol. 12(14), pp. 849–853.
- Burke D., Wissel J., Donnan G.A. (2013) Pathophysiology of spasticity in stroke. *Neurology*, vol. 80 (3 Suppl 2), pp. 20–6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182762447.
- Mukherjee A., Chakravarty A. (2010) Spasticity mechanisms – for the clinician. *Front Neurol*, vol. 1, pp. 149. doi: 10.3389/fneur.2010.00149.

- Hat'kova S.E., Kostenko E.V., Akulov M.A., Dyagileva V.P., Nikolaev E.A., Bal'bert A.A., Orlova A.S. (2020) Geterogenost' patofiziologicheskikh mekhanizmov razvitiya sindroma spastichnosti pri razlichnyh zabolevaniyah CNS [Heterogeneity of pathophysiological mechanisms of spasticity syndrome development in various CNS diseases]. *Pharmateca*, vol. 3, pp. 26–37. doi: https://dx.doi.org/10.18565/2020.3.26-37.
- Lihachev S.A., Rushkevich Yu.N., Zabrodec G.V., Korbut T.V., Chernuha T.N., Korolevich E.A., Golec Yu.N. (2014) Sovremennye vozmozhnosti lecheniya postinsul'noj spastichnosti [Current treatment options for post-stroke spasticity]. *Nevrologiya i neirohirurgiya. Vost. Evropa*, vol. 3, pp. 75–82.
- Barnes M.P. (2008) An overview of the clinical management of spasticity. In: M.P.Barnes, G.R.Janson, editors. *Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity: Clinical Management and Neurophysiology*, 2nd ed New York; Cambridge: University Press; p. 1–8.
- Simpson D.M., Gracies J.-M., Graham H.K. (2008) Assessment Botulinum toxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, vol. 70: 19, pp. 1691–1698. doi: 10.1212/01.wnl.0000311391.00944.c4.
- Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin. National guidelines. (2009) London, Royal College of Physicians.
- Raikhel G. (2013) *Terapevicheskoe rukovodstvo spastichnost' – distonii*. [Therapeutic guide to spasticity – dystonia]. 1-e izd. Bremen: UNI-MED, pp. 12–3. (in Russian).
- Rushkevich Yu.N., Chernenko N.I., Lihachev S.A. (2018) Klinicheskoe nablyudenie primeneniya BTA v simptomaticheskome lechenii lokal'noj spastichnosti pri bokovom amiotroficheskom skleroze [Clinical observation of the use of BTA in the symptomatic treatment of local spasticity in amyotrophic lateral sclerosis]. *Nevrologiya i neirohirurgiya. Vost. Evropa*, vol. 8(3), pp. 373–382.

Поступила/Received: 26.09.2020

Контакты/Contacts: rushkevich@tut.by



DOI: <https://doi.org/10.34883/PL.2020.10.3.043>  
УДК 616.831-009.12-053.2:[615.331:579.852.13]

Яковлев А.Н.<sup>1</sup>, Смычек В.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

Yakovlev A.<sup>1</sup>, Smychek V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Minsk City Center of Medical Rehabilitation of Children with Psycho-Neurological Diseases, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Center for Medical Examination and Rehabilitation, Minsk, Belarus

## Эффективность применения ботулинического токсина типа А в зависимости от типа походки у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича

Efficacy of Botulinum Toxin Type A Depending on Walk Abnormalities in Patients with the Spastic Forms of Cerebral Palsy

### Резюме

**Цель.** Определить тип нарушения походки у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) в форме спастической диплегии (СД) в возрасте от 2 до 6 лет и оценить эффективность лечения с использованием ботулинического токсина типа А (БТА) в зависимости от выявленного паттерна.

**Материалы и методы.** Выполнено когортное (137 пациентов в возрасте от 2 до 6 лет с установленным диагнозом СД) проспективное (период с 2014 по 2020 г.) исследование эффективности комплексной медицинской реабилитации с использованием метода повторных внутримышечных инъекций БТА. Клинические методы исследования включали комплексную оценку соматического, неврологического и ортопедического статусов. Для определения уровня моторного дефицита использовали систему классификаций больших моторных функций (GMFCS). Всем пациентам выполнен компьютерный анализ походки (КАП) с определением типов ее нарушений. Мышцы-мишени, доза препарата и количество инъекций определялись в соответствии с общепринятой методикой.

**Результаты.** В структуре нарушений походки значимо преобладал тип «ходьба на полусогнутых». После первой сессии БТА отмечалась положительная динамика по временным показателям цикла шага (ЦШ) у 73 пациентов (53,3%) с различной эффективностью в зависимости от типа нарушений походки.

**Выводы.** Изменения походки у пациентов со СД носят неоднородный характер со значимым преобладанием паттерна «ходьбы на полусогнутых». Максимальная эффективность через 2 недели после первой сессии введения БТА наблюдается при типе походки «мнимый эквинус». После комплексной медицинской реабилитации и первой сессии ботулинического токсина типа А (БТА) по традиционным мышцам-мишеням (m. gastrocnemius, m. soleus, m. pectoralis

major) максимальная эффективность отмечена при типе походки «мнимый эквинус» (положительная динамика у 85,7% пациентов),  $p_{\text{Cochrane - Mantel - Hensel}} < 0,05$ .

**Ключевые слова:** пациенты в возрасте от 2 до 6 лет, детский церебральный паралич, спастическая диплегия, ботулинический токсин типа А, тип походки, клинический анализ походки, шаговый цикл, эффективность.

### Abstract

**Purpose.** To determine the type of gait disorder in patients with cerebral palsy (CP) in the form of spastic diplegia (DM) at the age from 2 to 6 years and evaluate the effectiveness of treatment with botulinum toxin type A (BTA), depending on the identified pattern.

**Materials and methods.** A cohort (137 patients aged from 2 to 6 years with the diagnosis of DM) prospective (the period from 2014 to 2020) study of the effectiveness of complex medical rehabilitation using the method of repeated intramuscular BTA injections was performed. The clinical research methods included the comprehensive assessment of the somatic, neurological, and orthopedic status. The Great Motor Function Classification System (GMFCS) was used to determine the level of motor deficit. All patients underwent the computerized gait analysis (GAP) to determine the types of gait disorders. Target muscles, drug dose, and number of injections were determined in accordance with the generally accepted method.

**Results.** In the structure of gait disorders, the type of "crouch gait" significantly prevailed. After the first BTA session, there was a positive dynamics in terms of temporal indicators of the gait cycle (GC) in 73 patients (53.3%) with various efficiency, depending on the type of gait disorder.

**Conclusions.** The changes of gait in patients with CP are heterogeneous, with a significant predominance of the "crouch gait" pattern. The maximum efficiency in 2 weeks after the first session of BTA administration is observed in the type of gait "apparent equinus".

After complex medical rehabilitation and the first session of botulinum toxin type A (BTA) for traditional target muscles (m. Gastrocnemius, m. Soleus, m. Pectoralis major), the maximum efficiency was observed in the "apparent equinus" gait type (positive dynamics in 85.7% of patients),  $p_{\text{Cochrane - Mantel - Hensel}} < 0.05$ .

**Keywords:** patients at the age from 2 to 6 years old, cerebral palsy, spastic diplegia, botulinum toxin type A, gait pattern, clinical analysis of the gait, step cycle, effectiveness.

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Детская инвалидность является базовым индикатором здоровья детского населения, характеризующим развитие человеческого потенциала, определяющим качество жизни, отображая уровень экономического и социального благополучия страны. Последнее время лидирующие позиции (60,0%) в нозологической структуре первичной детской инвалидности Республики Беларусь устойчиво занимали болезни нервной системы. Одним из наиболее частых (47,2%) инвалидизирующих заболеваний нервной системы у детей является детский церебральный паралич (ДЦП) [1–4]. Вне зависимости от пола ребенка преобладают спастические формы ДЦП (до 86,0%), среди которых основной является спастическая диплегия (СД), соответствующая шифру G 80.1 по МКБ-10. Степень социальной дезадаптации прямо коррелирует с тяжестью заболевания. По данным ряда исследований, заболеваемость ДЦП





составляет 1,5–5,8 случая на 1000 новорожденных и, несмотря на успехи неонатальной реанимации, тенденции к ее снижению не наблюдается [5, 6]. В связи с этим данное заболевание является актуальной проблемой детской неврологии, а внедрение новых эффективных реабилитационных методик – важной задачей системы здравоохранения [7].

ДЦП не является этиологическим диагнозом, а представляет собой клинический описательный термин, объединяющий группу перманентных состояний, сопровождающихся непрогрессирующим нарушением способности сохранять нормальную позу и выполнять произвольные движения, обусловленных преходящим повреждением развивающегося головного мозга плода или новорожденного и приводящих к ограничению активности. Двигательные нарушения (ДН) при ДЦП часто сопровождаются нарушениями восприятия и перцепции, коммуникации и навыков социального взаимодействия, когнитивными, психическими и поведенческими расстройствами, эпилепсией, вторичными осложнениями со стороны опорно-двигательного аппарата [8–15].

При всем многообразии проявлений основными клиническими признаками СД являются ДН (мышечная гипертония, снижение мышечной силы, гиперрефлексия, персистирование нередуцированных позотонических рефлексов, утрата селективного контроля над произвольными движениями, нарушение реципрокности и равновесия), которые приводят к изменению как отдельных двигательных актов, так и локомоции в целом. Нарушение способности к самостоятельному передвижению регистрируется в 97,5% [16]. Ходьба – это основной естественный способ передвижения человека, который обеспечивает его функциональную независимость и способность осуществлять свою ежедневную активность. Вместе с тем она представляет собой автоматизированную, устойчивую, циклическую локомоцию как результат комплексного взаимодействия различных элементов локомоторной системы, отражает функциональное состояние всего ОДА, хорошо подходит для стандартизированных методов инструментального анализа в качестве универсального двигательного теста.

Совокупность индивидуальных признаков (поз и движений), характеризующих ходьбу, формирует походку. Походка начинает формироваться приблизительно в возрасте одного года и заканчивает приобретать индивидуальные черты к 6–7 годам жизни ребенка.

При СД процесс становления походки нарушается и формируется патологический двигательный паттерн, который сохраняется в дальнейшем на протяжении всей жизни, снижая качество жизни пациента. Нарушения походки делятся на первичные, вторичные и третичные. Первичные нарушения являются результатом поражения ЦНС внутриутробно, в родах или в течение первых недель после рождения, и в их основе лежат нарушение мышечного тонуса, снижение мышечной силы, гиперрефлексия, сохранение активных позотонических рефлексов, утрата контроля над произвольными движениями, нарушение координации. Вторичные нарушения обусловлены каскадом мышечно-скелетного дисбаланса – снижением мышечной экскурсии, развитием фиброза и атрофии мышц, появлением контрактур и костных деформаций. Третичные нарушения походки возникают в результате сочетания первых двух и носят либо компенсаторный, либо патологический

характер и формируются на протяжении длительного времени у ребенка с уже имеющимися ДН. Нарушение походки при СД зависит от типа, распространенности и степени тяжести ДН. Для правильной оценки походки необходимо учитывать множество факторов в их взаимодействии. Объективная оценка позволяет уточнить механизм и причины, лежащие в основе ее нарушений. Клинический анализ походки позволяет количественно и качественно определить функциональное состояние ОДА, разработать оптимальную реабилитационную программу, оценить эффективность реабилитационных мероприятий, принять правильное экспертное решение. Это позволяет уменьшить ДН, улучшить походку, снизить социальную дезадаптацию пациента [16].

Характер измененной ходьбы, позволяющий ребенку относительно эффективно ходить, неоднороден. Ее эффективность зависит от установки нижних конечностей. В 2001 г. J.M. Rodda и H.K. Graham разработали и описали систему классификации нарушений ходьбы при двусторонней спастичности нижних конечностей с выделением четырех паттернов походки (рис. 1) [18].

Авторы выделяют: «истинный эквинус» (1), когда стопа находится в подошвенном сгибании, коленный и тазобедренный суставы полностью разогнуты; «прыгающую походку» (2), при которой стопа находится в состоянии подошвенного сгибания, а коленный и тазобедренный суставы – в чрезмерном сгибании; «мнимый эквинус» (3) с отсутствием нормального объема движений в голеностопном суставе при чрезмерном сгибании в тазобедренном и коленном суставах; «ходьбу на полусогнутых» (4) с чрезмерным тыльным сгибанием голеностопного сустава в течение периода опоры и чрезмерным сгибанием в коленном и тазобедренном суставах [19].

В лечении пациентов с 2-летнего возраста со спастическими формами ДЦП используют ботулинический токсин типа А (БТА), который имеет ряд преимуществ, среди которых локальный способ введения, возможность выбора определенных мышц для улучшения двигательной

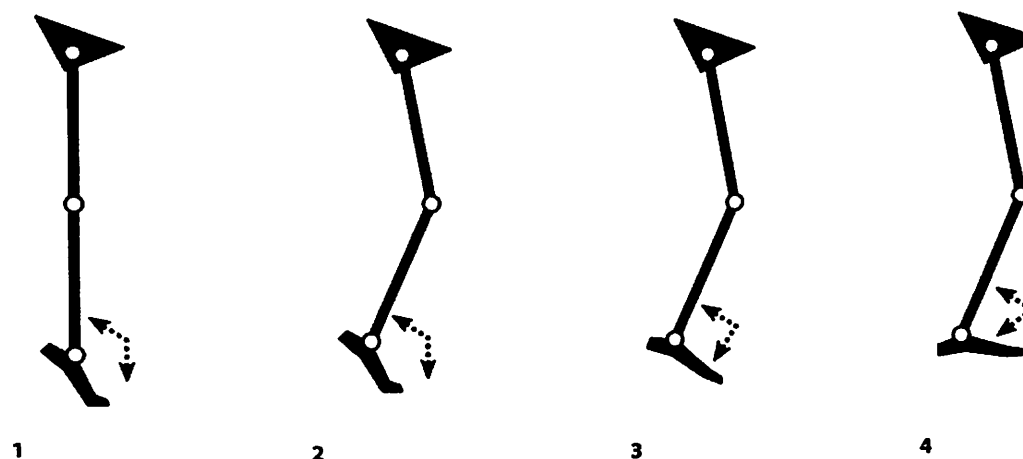


Рис. 1. Типы нарушения походки

Fig. 1. Gait patterns in spastic diplegia



**Таблица 1**  
Уровни функциональной активности по системе классификаций больших моторных функций (GMFCS)

Уровень	Описание
I	Ходьба без ограничений
II	Ходьба с ограничениями
III	Ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения
IV	Самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизированные средства передвижения
V	Перевозка в ручном инвалидном кресле

**Table 1**  
Levels of functional activity according to Gross Motor Functional Classification System (GMFCS)

Level	Description
I	Walk without limitations
II	Walk with limitations
III	Walk with hand-held mobility device
IV	Self-mobility with limitations; motorized vehicles can be used
V	Transportation in manual wheelchair

функции. После проведения ботулинотерапии требуется проведение комплексной медицинской реабилитации с применением лечебной физкультуры (ЛФК), механотерапии (МТ), методов консервативной ортопедической коррекции (МКОК) [20, 21].

Для изучения ДН и оценки функционального состояния детей старше двух лет с ДЦП наиболее часто используется система классификаций больших моторных функций – Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [22]. Классификация предназначена для оценки текущей повседневной активности ребенка в различные возрастные периоды, дает возможность сопоставления полученной оценки двигательного навыка ребенка с возрастной нормой детей с ДЦП, а не здоровой группы, включает пять уровней, для каждого из которых характерны определенные возможности выполнения произвольных движений, сидеть, перемещаться и передвигаться с учетом необходимости использования различных технических средств социальной реабилитации (канадские палочки, костыли, ходунки, коляски) [23]. Уровни функциональной активности представлены в табл. 1.

При формулировке диагноза ДЦП необходимо указывать уровень нарушения двигательных функций ребенка по шкале GMFCS [24].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить тип нарушения походки у пациентов с ДЦП в форме СД в возрасте от 2 до 6 лет и оценить эффективность лечения с использованием БТА в зависимости от выявленного паттерна.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в учреждении здравоохранения «Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями» (УЗ «МГЦМР»). Верификация диагноза у пациентов

проводилась в соответствии с международным определением ДЦП. Анализировались клинические данные, результаты инструментально-диагностического обследования, а также терапевтических и реабилитационных мероприятий.

Статистической обработке подвергались количественные и качественные показатели. Изучалось распределение полученных значений и принималось решение о последующем использовании параметрических или непараметрических методов анализа. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра распределению Гаусса данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения, при соответствии преобразованного распределения нормальному данные после соответствующего обратного преобразования представлялись в виде среднего арифметического значения и доверительных интервалов. При отсутствии нормального распределения данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей ( $Q_{25}$ ,  $Q_{75}$ ,  $Q_0$ ,  $Q_{100}$ ). Качественные параметры представлялись в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений.

Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде множества таблиц сопряженности 2x2, применяли тест Кохрейна – Мантеля – Ханцеля.

Для включения в исследование применили следующие критерии: возраст пациентов от 2 до 6 лет, установленный диагноз СД, отсутствие в течение последних 6 месяцев инъекций БТА, отсутствие фиксированных контрактур в суставах, прием пероральных миорелаксантов в срок более чем за 6 месяцев до исследования, клинический анализ походки (КАП). Критерии исключения: наличие острых воспалительных процессов в организме, отсутствие продуктивного контакта с пациентом.

В УЗ «МГЦМР» в период с 2014 по 2020 г. прошли комплексную медицинскую реабилитацию с использованием метода повторных внутримышечных инъекций БТА 469 пациентов. На основании выбранных критериев включения была сформирована когорта из 137 пациентов. Выполнено когортное проспективное исследование с оценкой эффективности медицинской реабилитации через 2 недели после первой инъекции.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации [25], правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза [26] и одобрено Комитетом по этике центра (протокол от 14.11.2014 № 1). Письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании и проведение медицинского вмешательства законных представителей пациента (родителей, усыновителей, опекунов, попечителей) получено во всех случаях до включения в исследование.

В исследовании применялись методы: анамнестический (выявление основных и дополнительных жалоб пациента, сбор анамнеза заболевания, жизни, включая перинатальный период, наследственного анамнеза), клинический, инструментальный (гониометрия, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография головного мозга,

рентгеновская компьютерная томография головного мозга, электронейромиография, КАП, стабиллография), также выполнялись измерения длины и окружности конечностей, взвешивание.

Анамнестические данные включали жалобы, анамнез настоящего заболевания, анамнез жизни, включая перинатальный/акушерский анамнез (какая по счету беременность и роды, возраст матери при родах, особенности течения беременности, родов и периода новорожденности), этапы двигательного развития (крупная и мелкая моторика). В хронологическом порядке уточнялись перенесенные заболевания и их последствия, особенности возрастных этапов физического и психического развития.

Клинические методы исследования включали комплексную оценку соматического, неврологического и ортопедического статусов.

Клинический неврологический осмотр пациентов проводился по общепринятой схеме, включающей оценку двигательной и чувствительной сферы, определение тонуса и силы мышц, координации, рефлексов.

Для определения уровня моторного дефицита использовали классификацию GMFCS [27].

В рамках исследования оценивались нарушения статики, локомоции, уровни активности нередуцированных позотонических рефлексов (лабиринтно-тонического и симметричного шейно-тонического), наличие синдромов, формирующих определенный патологический двигательный стереотип у пациентов со СД: трицепс-синдром, аддукторный синдром, хамстринг-синдром, ректус-синдром и ректус-ротационный синдром. Амплитуда движений определялась в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах посредством гониометрии. Степень спастичности определялась по модифицированным Шкалам спастичности Тардье и Эшворта. Данные исследования каждого пациента заносились в Карту исследования двигательных функций.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка данных распределения исследуемой когорты выявила преобладание пациентов мужского пола с превышением в 1,6 раза по сравнению с женским: 61,3% (84 мальчика) и 38,7% (53 девочки) соответственно. Такое соотношение совпадает с результатами и других исследований [28].

На момент начала исследования и проведения первой сессии инъекций (одномоментное проведение одной или нескольких инъекций БТА в одну или различные мышцы-мишени) медиана возраста всех пациентов составила  $Me=3,2$  года ( $Q25=2,1$ ;  $Q75=4,1$ ), без статистически значимых различий между возрастом мальчиков и девочек ( $p>0,05$ ). На момент начала исследования вес у мальчиков был выше, чем у девочек:  $Me=14,4$  и  $Me=12,7$ ,  $p<0,05$ . Медиана роста участников исследования составила  $Me=103,0$  см ( $Q25=94$ ;  $Q75=110$ ).

Проанализировано распределение пациентов в соответствии с тяжестью ДН по классификации GMFCS, в исследуемой группе ДЦП с I уровнем по GMFCS выявлено 0,7% (1 пациент) случаев, со II уровнем – 61,3% (84 пациента), с III уровнем – 37,9% (52 пациента). К моменту проведения первой сессии в 99,3% (136 пациентов) случаев у пациентов была установлена инвалидность. В исследуемой когорте ( $n=137$ )

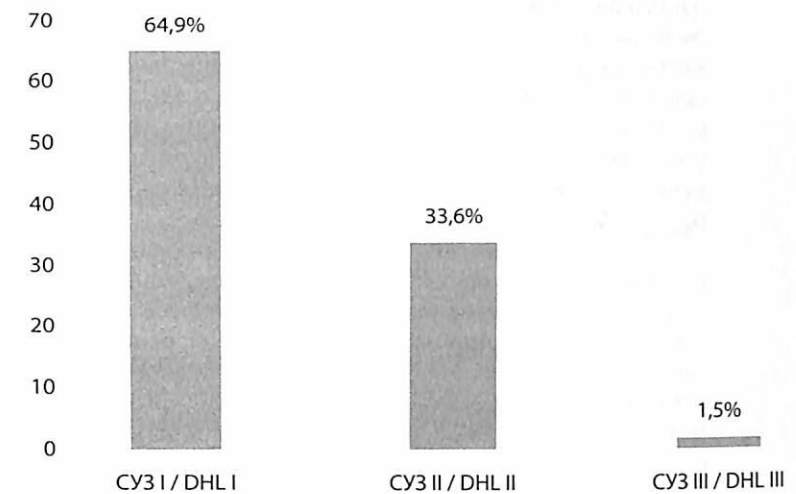


Рис. 2. Распределение пациентов по степени утраты здоровья (СУЗ)

Fig. 2. Distribution of patients by the degree of health loss (DHL)

преобладала II степень утраты здоровья (СУЗ) – 64,9% (89 пациентов), I степень СУЗ имела у 33,6% (46 пациентов), III степень – у 1,5% (2 пациента), данные представлены на рис. 2.

У пациентов со СД при I и II СУЗ именно эффективность ходьбы в основном определяет качество жизни и социальную интеграцию.

Перед проведением ботулинотерапии выполнено исследование с определением типа походки у детей. Анализ показал, что в структуре нарушений походки значимо преобладал тип «ходьба на полусогнутых» – 59,9% (82 пациента), который встречался в 2 раза чаще, чем «прыгающая походка» – 25,5% (35 пациентов), в 5 раз чаще, чем «мнимый эквинус» – 10,2% (14 пациентов), и более чем в 10 раз превышал встречаемость типа походки «истинный эквинус» – 4,4% (6 пациентов),  $p_{\text{Фишера}} < 0,001$ .

Всем пациентам выполнили КАП с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейро-КМ». Рассматривалась плоская модель тела человека, состоящая из четырех сегментов: туловище, бедро, голень, стопа. В соответствии с моделью на кожу пациента в области костных выступов крепились легкие маркеры из светоотражающего материала. Места прикрепления – прохождение оси движения в изучаемом суставе (тазобедренном, коленном, голеностопном) в сагиттальной плоскости. Пациент двигался босиком по плоской поверхности (пол), на ограниченное расстояние, выполняя 8–10 последовательных попыток в каждую сторону. Ходьба записывалась на цифровую видеокамеру с сохранением видеоинформации на жестком диске компьютера. Для анализа использовался цикл шага (ДШЦ) – отрезок ходьбы пациента, от момента начала контакта стопы с опорой до момента начала следующего контакта этой же стопы с опорой. На видеозаписи отбирались близкие по темпу 5–6 двойных шаговых цикла с каждой стороны (правая, левая



нога). В результате последующей программной обработки видеозаписи были получены объективные временные и кинематические параметры, характеризующие ЦШ. В ходе исследования установлено, что медиана временных показателей ЦШ у пациентов со СД значительно различается в зависимости от типа походки с показателями  $Me=0,32$  с при «истинном эквинусе»,  $Me=0,38$  с при «прыгающей походке»,  $Me=0,44$  с при «мнимом эквинусе» и  $Me=0,5$  с при походке «ходьба на полусогнутых»,  $P_{Фischer} < 0,001$ .

После инъекций БТА всем пациентам проводилась медицинская реабилитация согласно протоколам, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.02.2011 № 172 «Об утверждении протоколов медицинской реабилитации детей» в зависимости от функционального класса. Медицинская реабилитация включала индивидуальную ЛФК, массаж, МТ, эрготерапию, ФТЛ, игло-рефлексотерапию, МКОК, медикаментозную терапию (кроме миорелаксантов центрального действия).

В качестве БТА в исследовании использовался аботулотоксин производства компании Ипсен Биофарм Лтд., Великобритания (регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 5348/01/06/08/11 от 01.12.2011).

В качестве мышц-мишеней были выбраны *m. gastrocnemius*, *m. soleus*, *m. pectoralis major*. Места и количество инъекций определялись в соответствии с общепринятой методикой. Рассчитанная доза препарата делилась поровну между инъекцируемыми мышцами.

КАП проводилась в динамике через 2 недели после первой сессии введения БТА, это время было определено как первая точка контроля с фиксацией временных и кинематических показателей походки. Анализ временных показателей ЦШ выявил разную эффективность после первой сессии БТА, данные представлены в табл. 2.

**Таблица 2**  
Динамика ходьбы через 2 недели после первой сессии введения БТА в зависимости от паттерна походки

Динамика	Ходьба на полусогнутых (n=82)		Прыгающая ходьба (n=35)		Мнимый эквинус (n=14)		Истинный эквинус (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Положительная	34	41,5	23	65,7	12	85,7	4	66,7
Без динамики	43	52,4	12	34,3	2	14,3	2	33,3
Отрицательная	5	6,1	0	–	0	–	0	–
Всего	82	100	35	100	14	100	6	100

**Table 2**  
Walking dynamics in 2 weeks after the first session of BTA administration, depending on walk pattern

Dynamics	Crouch gait (n=82)		Jump gait (n=35)		Apparent equinus (n=14)		True equinus (n=6)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Positive	34	41.5	23	65.7	12	85.7	4	66.7
No dynamics	43	52.4	12	34.3	2	14.3	2	33.3
Negative	5	6.1	0	–	0	–	0	–
Total	82	100	35	100	14	100	6	100

В ходе исследования установлено, что в когорте детей со СД (n=137) после комплексной медицинской реабилитации и первой сессии БТА в точке контроля через 2 недели отмечалась положительная динамика по временным показателям походки – 53,3% (73 пациента). Однако сравнение между 4 подгруппами по типу походки выявило значимые различия с наилучшим эффектом при «мнимом эквинусе» – 85,7% (12 пациентов), по сравнению с показателями при «истинном эквинусе», «прыгающей ходьбе», «ходьбе на полусогнутых» – 66,7%, 65,7%, 41,5% соответственно,  $P_{Кохрейна - Мантеля - Ханцеля} < 0,05$ .

## ■ ВЫВОДЫ

1. Изменения походки при СД у пациентов носят неоднородный характер со значимым преобладанием паттерна «ходьбы на полусогнутых» и относительно редкой частотой встречаемости походки типа «истинный эквинус».
2. Максимальная эффективность (85,7%) после первой сессии введения БТА у детей СД по традиционным точкам (*m. gastrocnemius*, *m. soleus*, *m. pectoralis major*) наблюдается через 2 недели у пациентов при типе походки «мнимый эквинус», минимальная (41,5%) – при «ходьбе на полусогнутых».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Kopytok A.V. (2007) Vozrastnyye osobennosti pervichnoy detskoj invalidnosti v Respublike Belarus [Age characteristics of primary pediatric disability in the Republic of Belarus]. *Health and environmental issues*, no 4 (14), pp. 110–113.
2. Kopytok A.V. (2016) Analysis of pediatric disability in the Republic of Belarus. *Proceedings of the Modern problems of public health and health care: Scientific and practical conference with international participation (Grodno, Belarus, October 10, 2016)* (eds. E.M. Tishchenko, M.Yu. Summach, G.I. Zaborovskiy), Grodno: Educational Institution "Grodno State Medical University", pp. 113–116.
3. Kopytok A.V. (2017) Indicators of morbidity and primary disability in the pediatric population of the Republic of Belarus. *Proceedings of the Health for all: 7th International scientific and practical conference (Pinsk, Belarus, May 18–19, 2017)* (eds. K.K. Shebeko), Pinsk: Educational Institution "Polesky State University", pp. 139–142.
4. Smychek V.B., Bogdanovich A.I. (2019) Dinamika pokazateley zabolevayemosti i pervichnoy invalidnosti detey po klassam bolezney nervnoy sistemy i psikhicheskikh rasstroystv [Dynamics of indicators of morbidity and primary disability in children by classes of diseases of the nervous system and mental disorders]. *Health Organization and Informatization issues*, no 2, pp. 35–44.
5. Potekhina M.N. (2014) Otsenka zabolevayemosti i reabilitatsionnyye meropriyatiya bolnykh s diagnozom DTsP: analiz effektivnosti (na osnovanii oprosa roditeley bolnykh v DRKB № 1) [Assessment of morbidity and rehabilitation activities of patients with pediatric CP: analysis of efficiency (based on the survey of parents of patients at the Children's Regional Clinical Hospital no 1)]. *International research journal*, no 5 (83), part 1, pp. 100–103.
6. Deineko V.V., Krysyuk O.B. (2016) Aktualnyye problemy fizicheskoy reabilitatsii detey s tserebralnym paralichom [Actual problems of physical rehabilitation of children with cerebral palsy]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*, no 6 (136), pp. 41–44.
7. Shalkevich L.V., Zhauniaronak I.V., Yakovlev A.N., Tryshyna Y.V., Rabizo E.S., Lun A.V., Yaroshevich T.L. (2019) Kompyuternaya virtualnaya realnost v kompleksnoy reabilitatsii detey s manualnymi spasticheskimi dvigatelnyimi narusheniyami [Computer virtual reality in comprehensive rehabilitation of children with motor violations of spastic character in the hand]. *Child and adolescent rehabilitation*, no 3(39), pp. 33–38.
8. Shevell M.I., Bodensteiner J.B. (2004) Cerebral palsy: defining the problem. *Seminars in pediatric neurology*, vol. 11, no 1, pp. 2–4.
9. Shapiro B.K. (2004) Cerebral palsy: a reconceptualization of the spectrum. *The journal of pediatrics*, no 145, pp. 3–7.
10. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P., Leviton A., Paneth N., Dan B., Jacobsson B., Damiano D. (2005) Proposed definition and classification of cerebral palsy. April 2005. *Developmental medicine and child neurology*, vol. 47, issue 8, pp. 571–576.
11. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A., Goldstein M., Bax M., Damiano D., Dan B., Jacobsson B. (2007) A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Developmental medicine and child neurology*, vol. 49, no 109, pp. 8–14.
12. Morris C. (2007) Definition and classification of cerebral palsy: a historical perspective. *Developmental medicine and child neurology*, vol. 49, no 109, pp. 3–7.
13. Akanova A.A., Issayeva R.B., Lokshin V.N., Seisebaeva R.Zh., Sarmuldaeva Sh.K., Myrzabekov G.T. (2018) International definitions of cerebral palsies (review). *Vestnik KazNMU*, no 2, pp. 101–106.
14. Shevell M.I. (2019) Cerebral palsy to cerebral palsy spectrum disorder. Time for a name change? *Neurology*, vol. 92, no 5, pp. 1–3.



15. Pham R., Mol B.W., Gecz J., MacLennan A.H., MacLennan S.C., Corbett M.A., Van Eyk C.L., Webber D.L., Palmer L.J., Berry J.G. (2020) Definition and diagnosis of cerebral palsy in genetic studies: a systematic review. *Developmental medicine and child neurology*, vol. 62, no 9, pp. 1–7.
16. Tkachenko E.S., Goleva O.P. (2015) Detskiiy tserebralnyy paralich odna iz vedushchikh prichin detskoy invalidnosti sovremennosti [Cerebral palsy is one of the leading causes of children's disability today]. *Eurasian union of scientists*, no 7 (16), pp. 86–89.
17. Skvortsov D.V. (2007) *Diagnostika dvigatel'noy patologii instrumental'nymi metodami: analiz pokhodki, stabilometriya* [Diagnosis of motor pathology with instrumental methods: walk analysis, stabilometry]. Moscow: T.M. Andreyeva. (in Russian)
18. Rodda J., Graham H.K. (2001) Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. *European journal of neurology*, vol. 8, no 5, pp. 98–108.
19. Rodda J.M., Graham H.K., Carson L., Galea M.P., Wolfe R. (2004) Sagittal gait patterns in spastic diplegia. *The journal of bone and joint surgery*, vol. 86-B, no 2, pp. 251–258.
20. Yakovlev A.N., Shalkevich L.V. (2009) Distantnyy i lokalnyy variant vvedeniya botulinicheskogo toksina tipa A (preparat «Disport») v lechenii spasticheskikh form detskogo tserebral'nogo paralicha [Distant and local administration of botulinum toxin type A ("Dysport") in the treatment of spastic forms of cerebral palsy]. *Medical news*, no 2, pp. 60–62.
21. Yakovlev A.N., Shalkevich L.V. (2008) Opyt ispolzovaniya botulinicheskogo toksina tipa A (preparat «Disport») v lechenii spasticheskikh form detskogo tserebral'nogo paralicha [Experience of using botulinum toxin type A ("Dysport") in the treatment of spastic forms of cerebral palsy]. *Medical news*, no 14, pp. 71–73.
22. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B. (1997) Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, vol. 39, no 4, pp. 214–223.
23. Palisano R.J., Rosenbaum P., Bartlett D., Livingston M.H. (2008) Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Developmental medicine and child neurology*, vol. 50, no 10, pp. 744–750.
24. Paulson A., Vargus-Adams J. (2017) Overview of four functional classification systems commonly used in cerebral palsy. *Children (Basel)*, vol. 4, no 4, E30.
25. World medical association (2013) World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The journal of the American Medical Association*, vol. 310, no 20, pp. 2191–2194.
26. Pravila nadlezhashchey klinicheskoy praktiki Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza [Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union]. *Elektronnyy fond pravovoy i normativno-tekhnicheskoy informatsii. Professionalnyye spravochnyye sistemy «Tekhekspert»* (electronic resource). Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456026110> (accessed July 1, 2020).
27. Malt M.A., Aarli A., Bogen B., Fevang J.M. (2016) Correlation between the Gait Deviation Index and gross motor function (GMFCS level) in children with cerebral palsy. *Journal of children's orthopaedics*, no 10, pp. 261–266.
28. Chounti A., Hägglund G., Wagner P., Westbom L. (2013) Sex differences in cerebral palsy incidence and functional ability: a total population study. *Acta Paediatrica*, vol. 102, no 7, pp. 712–717.

Поступила/Received: 24.09.2020

Контакты/Contacts: al.n.yakovlev@gmail.com

Костюк И.П.

Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Беларусь

## Организация оказания медицинской помощи пациентам с мышечными дистониями в Гомельской области

Новый этап в оказании специализированной медицинской помощи пациентам с мышечными дистониями (МД) в Гомельской области связан с открытием кабинета по лечению мышечных дистоний на базе Гомельской областной клинической больницы в начале 2006 года.

На данный момент на учете в кабинете состоит 207 пациентов. Из них 110 (53,1%) – пациенты со спастической кривошеей, 47 (22,7%) – с блефароспазмом, 31 (15,0%) – с лицевым гемиспазмом, 10 (4,8%) – с сегментарными формами, 2 (1%) – с генерализованными формами и 7 пациентов (3,4%) – с писчим спазмом и дистонией руки. Введение диспорта пациентам с фокальными, сегментарными и генерализованными формами в кабинете производилось с 2006 года, лечение пациентов с писчим спазмом и дистонией руки – с 2016 года.

Все пациенты с подозрением на мышечные дистонии обследуются по месту жительства с последующей консультацией в областной консультативной поликлинике врача, ведущего пациентов в кабинете мышечных дистоний, в более сложных случаях пациенты обследуются в неврологическом отделении Гомельской областной клинической больницы. Первичные пациенты после обследования на областном уровне консультируются в ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» г. Минска.

На базе неврологического отделения ежегодно проходят интернатуру от четырех до восьми врачей-неврологов, а также на рабочем месте проходят обучение врачи-неврологи районов и врачи области первичного звена других специальностей. Все они знакомятся с работой кабинета по лечению мышечных дистоний и с пациентами, находящимися на обследовании в отделении. Соответственно, оказавшись после учебы на своем рабочем месте, врачи более активно диагностируют мышечные дистонии и направляют пациентов для необходимого обследования и консультаций. Так, наибольшее количество первичных пациентов было в 2013 и 2015 (23), в 2016 (31), в 2017 (28), 2019 гг. (26). Распределение пациентов с учетом форм дистоний за последние 8 лет представлено в табл. 1, 2. Количество пролеченных пациентов в 2019 году с учетом форм дистоний представлено в табл. 3.



Рис. 1. Пациентка А., 1949 г. р., со спастической кривошеей до лечения



Рис. 2. Пациентка А., 1949 г. р., через месяц после введения 500 ЕД диспорта

**Таблица 1**  
Распределение пациентов с учетом форм дистоний (2012–2016)

Формы МД	Взято на учет				
	2012	2013	2014	2015	2016
Спастическая кривошея	5	3	13	14	17
Блефароспазм	8	8	2	2	8
Лицевой гемиспазм	2	2	3	7	3
Сегментарная МД	0	0	0	0	2
Писчий спазм и дистония руки	0	0	0	0	1
Всего	15	23	18	3	31

**Таблица 2**  
Распределение пациентов с учетом форм дистоний (2017–2020)

Формы МД	Взято на учет		Снято с учета 2019 г.	Взято на учет 2019 г.	Итого на ДУ 2020 г.
	2017	2018			
Спастическая кривошея	12	12	7	13	110
Блефароспазм	4	2	2	5	47
Лицевой гемиспазм	5	5	1	6	31
Сегментарная МД + генерализованная МД	2	1	1	2 ГМД	12
Писчий спазм и дистония руки	5	1	0	0	7
Всего	28	21	11	26	207

**Таблица 3**  
Количество пролеченных пациентов в 2019 году с учетом форм дистоний

Формы МД	Количество пролеченных	Количество пролеченных повторно	Количество инъекций	Средняя доза препарата, ЕД
Спастическая кривошея	100	49	149	450–680
Блефароспазм	35	21	56	160–250
Лицевой гемиспазм	38	11	49	80–140
Сегментарная МД + генерализованная МД	9	8	17	500–1000
Писчий спазм и дистония руки	3	0	3	200–240
Всего	185	89	274	

Карпечина О.А.  
Могилевская областная клиническая больница, Могилев, Беларусь

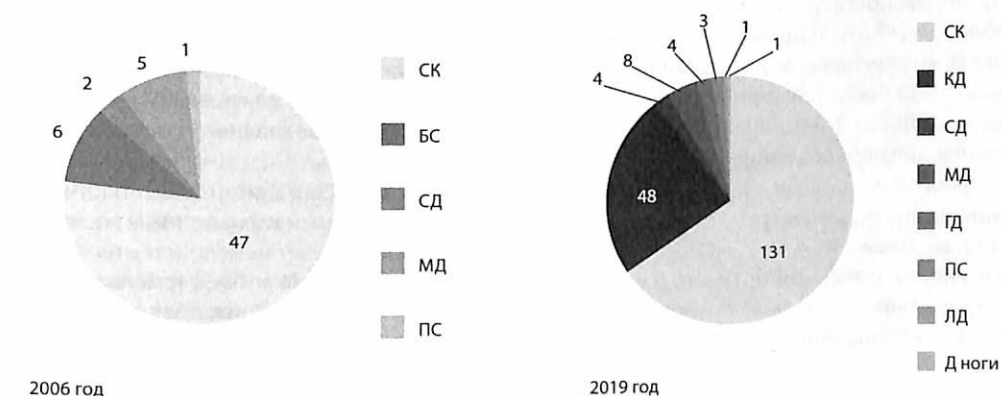
## Опыт применения препарата диспорт при фокальных дистониях в Могилевской области

Мышечная дистония (МД) – одно из наиболее распространенных расстройств движения, занимающее по частоте третье место после эссенциального тремора и болезни Паркинсона. Фокальная дистония (ФД) является разновидностью мышечной дистонии с вовлечением в патологический процесс небольшой части тела [1].

Функциональный дефицит, развивающийся у пациентов с ФД (слепота при блефароспазме, невозможность удержания головы в срединном положении при спастической кривошее, нарушение письма при писчем спазме и т. д.), приводит к большим экономическим затратам вследствие значительной временной нетрудоспособности, раннего выхода на инвалидность, смены профессии на менее квалифицированную, а также уменьшает социальную и психологическую адаптацию пациента [2].

Распространенность фокальных форм мышечной дистонии, дебютирующих в зрелом возрасте, составила в Европе 11,7 случая на 100 тыс. населения. В Республике Беларусь распространенность ФД составила по данным 2019 г. 14,3 на 100 тыс. [2].

Оказание помощи пациентам с МД с использованием препарата ботулинического токсина типа А в Могилевской области началось в 2006 г. (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 769 от 21.12.2005). Тогда в области был зарегистрирован 61 пациент с мышечной дистонией. В первый год был пролечен 21 пациент, выполнено 27 инъекций. Количество пациентов по формам дистонии распределилось следующим образом. Большинство пациентов страдали спастической кривошеей – 45 или 73,8%. Краниальная дистония в виде блефароспазма отмечена у 6 пациентов (9,8%). У 5 пациентов была диагностирована мультифокальная форма дистонии (8,2%). Из оставшихся 5 пациентов у 2 была сегментарная форма дистонии, еще 2 были зарегистрированы со вторичной дистонией после перенесенной травмы и у 1 пациента отмечался писчий спазм. Ежегодно в



### Распределение МД по формам в 2006 и 2019 гг.

Примечания: СК – спастическая кривошея, БС – блефароспазм, СД – сегментарная дистония, МД – мультифокальная кривошея, ПС – писчий спазм, КД – краниальные дистонии, ГД – генерализованная дистония, ЛД – ларингеальная дистония, Д ноги – дистония ноги.



области диагностируется от 10 до 17 новых случаев мышечных дистоний. В январе 2020 г. в области зарегистрировано 200 пациентов с данным заболеванием. По числу заболевших фокальные формы распределились следующим образом. Спастическая кривошея – 131 пациент, краниальные дистонии – 47, из них блефароспазм – 29, гемиспазм – 16, сегментарная дистония – 4, мультифокальная дистония – 8, генерализованная дистония – 4, писчий спазм – 3, по 1 случаю ларингеальной дистонии и дистонии ноги. В 2019 г. лечение препаратом БТА получили 70 пациентов, препарат вводился 99 раз.

Распределение МД по формам в 2006 и 2019 гг. представлено на рисунке.

Предоставляем результаты долгосрочного наблюдения за клинической картиной блефароспазма и спастической кривошеи жителей Могилевской области на фоне повторных инъекций БТА с 2009 по 2019 г.

В период с 2009 по 2019 г. наблюдалось 32 пациента с симптомами БС, из них у 30 (93,8%) пациентов БС был симптомом фокальной формы мышечной дистонии, у 2 (6,25%) – присутствовал в клинической картине мультифокальной и генерализованной дистоний. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,25, средний возраст –  $68,7 \pm 15,1$  года. В целом 32 пациента с БС получили 203 инъекции БТА, от 1 до 18 инъекций на каждого пациента. Интервал между инъекциями составил в среднем 7,0 месяца. Период наблюдения за пациентами после начала лечения БТА составил от 2 до 11 лет. Доза препарата БТА составила в среднем 190 ЕД (от 180 до 200). Следует отметить, что долгосрочное лечение БС инъекциями БТА сохраняет свою эффективность и после 15-й инъекции. Однако при длительном лечении блефароспазма у 5 пациентов потребовалось увеличение дозы препарата.

В период с 2009 по 2019 г. лечение БТА получили 52 пациента с симптомами спастической кривошеи. Из них у 48 (92,3%) пациентов СК была симптомом фокальной формы мышечной дистонии, у 4 (7,7%) – присутствовала в клинической картине мультифокальной и сегментарной дистоний. За весь период наблюдения была выполнена 491 инъекция БТА (от 1 до 22), в среднем количество инъекций составило 9 (от 3 до 21) на каждого пациента. Интервалы между инъекциями составили 7,8 месяца (от 6 до 24). Начало улучшения в среднем после повторных инъекций БТА наблюдалось через 6,1 дня (от 2 до 19 дней). Согласно опросу пациентов максимальный эффект наблюдался через 21 день после введения БТА (от 7 до 32 дней). После выполнения первой инъекции БТА значительное улучшение наблюдалось у 32 человек (61,5% случаев), умеренное улучшение зафиксировано у 13 (25%), незначительное улучшение имелось у 4 (7,7%), эффект после первой инъекции БТА отсутствовал у 3 (5,8%) пациентов. По результатам долгосрочного лечения после 1–4 инъекций у 3 (5,8%) пациентов развилась ремиссия. У 6 (11,5%) пациентов в течение 2 и более лет после 2-й инъекции наблюдались минимальные симптомы без показаний к повторным инъекциям. У 1 (1,9%) пациента не отмечалось эффекта после двукратного введения препарата. У 4 пациентов улучшение состояния наблюдалось после 2-й инъекции, при незначительном или отсутствовавшем результате после выполнения первого введения БТА.

Таким образом, данный метод лечения был эффективным у 92,3% пациентов со спастической кривошеей, в данную группу включены пациенты со значительным и умеренным улучшением, а также ремиссией.

Применение инъекций ботулотоксина при спастической кривошее и блефароспазме на фоне долгосрочного лечения позволяет у большинства пациентов добиться значительного клинического улучшения без появления новых нежелательных реакций.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Залаялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения / З.А.Залаялова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 3. – С. 85–89.
2. Лихачев С.А. Дистонические гиперкинезы: классификация, клиническая картина, лечение / С.А.Лихачев, Т.Н.Чернуха. – Минск: Белорусская наука, 2018. – 383 с.

Грига Т.Н.

Брестская областная клиническая больница, Брест, Беларусь

## Клиническое наблюдение пациентки с сегментарной мышечной дистонией с положительным результатом применения ботулинического токсина типа А

В Брестской области на сегодняшний день наблюдаются 229 пациентов с различными формами мышечных дистоний, происходит ежегодный прирост данной категории пациентов.

Для клинической картины дистонических гиперкинезов характерны нерегулярные и неритмические повторяющиеся стереотипные изменения мышечного тонуса в различных мышечных группах с развитием произвольных движений или фиксированных поз.

Учитывая, что дистония дебютирует чаще всего в трудоспособном возрасте, достаточно рано происходит формирование функционального дефекта, что приводит к значительной временной нетрудоспособности, раннему выходу на инвалидность. Медикаментозная терапия, физиотерапевтическое лечение в терапии пациентов с мышечными дистониями приносит малоудовлетворительный результат.

При оказании помощи данной категории пациентов наиболее эффективно применение инъекций ботулинического токсина типа А. В Брестской области наиболее распространены формами мышечной дистонии является спастическая кривошея у 138 (60%) пациентов и блефароспазм у 42 (18%) пациентов. Соотношение мужчин и женщин примерно 1:1,5. Для объективной оценки клинических симптомов дистонии мы используем международные стандартизированные шкалы Tsui и TWSTRS, а интенсивность болевого синдрома определяется с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Доза препарата ботулинического токсина типа А при данных формах дистоний варьирует от 180–200 ЕД при блефароспазме, 300–800 ЕД при спастической кривошее. Срок повторной инъекции и доза ботулинического токсина типа А определяется индивидуально и зависит от клинической картины, эффективности предыдущих инъекций. При последующих введениях доза препарата может варьировать как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения или оставаться на прежнем уровне.

Приводим краткое описание клинического случая сегментарной мышечной дистонии в форме спастической кривошеи и блефароспазма с апраксией открывания верхних век, функциональной слепотой.

Пациентка К., 48 лет, при осмотре предъявляет жалобы на насильственное запрокидывание головы назад, насильственное зажмуривание глаз, резко усиливающееся при зрительной нагрузке, ходьбе и волнении, отдых не приносит значимого улучшения самочувствия.

Анамнез заболевания: считает себя больной около 7 лет, начало заболевания связывает с особенностями работы (работает за компьютером). Стала отмечать в конце рабочего дня чувство рези в глазах, дискомфорт, частое моргание, покраснение склер. Неоднократно обращалась к офтальмологам, назначалось лечение, без существенного эффекта. Через год стала отмечать появление насильственных зажмуриваний глаз, появились выраженные затруднения во время работы. Консультирована неврологом, выставлен диагноз фокальной мышечной дистонии в форме блефароспазма, назначено медикаментозное лечение: клоназепам (1,0 мг в сутки), фенибут (250 мг по 1 таблетке 3 раза в день), с незначительным эффектом. Обратилась на консультацию в Брестскую областную консультативную поликлинику для решения вопроса введения ботулинического токсина типа А, где была выполнена первая инъекция ботулинического токсина типа А в дозе 200 ЕД препарата диспорт в область круговой мышцы глаз, через месяц проведен контрольный осмотр для оценки эффективности лечения. Пациентка отмечает значительное улучшение самочувствия, явления блефароспазма полностью прошли, вернулась к труду. Последующие повторные введения осуществлялись 1 раз в 6 мес.

Около года назад появились насильственные запрокидывания головы кзади, боли в шейном отделе позвоночника, нарушения сна, раздражительность, тревожность. Наследственность не отягощена.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, соматический статус компенсирован. В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Локальный статус: наблюдается насильственный наклон головы кзади, который носит несколько аритмичный характер с формированием патологической позы. При помощи корригирующих жестов голова выводится в обычное положение. Наблюдается блефароспазм с симптомом апраксии открывания верхних век, функциональной слепотой. Определяется напряжение ременной и трапециевидной мышц с двух сторон. Существенной разницы гиперкинеза в положении сидя и лежа, стоя и при ходьбе не отмечается. При оценке по международной шкале Tsui выраженность спастической кривошеи 12 баллов, по шкале TWSTRS – 25 баллов, по шкале боли ВАШ – оценка интенсивности боли составила 4 балла.

Общеклинические анализы крови и мочи без патологии, биохимический анализ крови без особенностей. МРТ головного мозга – патологических изменений не выявлено.

Рентгенография шейного отдела позвоночника в 2 проекциях: костно-деструктивных изменений не выявлено. Унковертебральный артроз С4-С5, С5-С6, С6-С7. Субхондральный склероз замыкательных пластинок. Краевые костные разрастания. Краниовертебральный переход без особенностей. Шейный лордоз выпрямлен.

ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС 72 в мин. Нормальное положение ЭОС.

Диагноз: сегментарная мышечная дистония в форме спастической кривошеи (ретроколлиз) 3-й степени тяжести, блефароспазм с апраксией открывания верхних век, функциональной слепотой.

Было проведено лечение препаратом ботулинического токсина типа А (диспорт) в дозе 500 ЕД, в мышцы-мишени шеи: трапециевидная, ременная мышцы с двух сторон, 200 ЕД в область круговой мышцы глаз. При осмотре пациентки через месяц значительная положительная динамика, блефароспазма не отмечается, спастическая кривошея по шкале Tsui составила 3 балла, по шкале TWSTRS – 5 баллов. По шкале боли ВАШ пациентка отметила отсутствие боли. После введения препарата ботулинического токсина типа А пациентка отказалась от медикаментозного лечения. Побочных явлений и нежелательных реакций не наблюдалось.

На основании клинической картины мы видим высокую эффективность применяемого ботулинического токсина типа А, значительное улучшение состояния пациентки, восстановление трудоспособности.

Программа лечения различных видов дистоний включает фармакотерапию, физиолечение, мануальную терапию, хирургические методики, глубокую стимуляцию мозга (DBS-Deep Brain Stimulation, нейромодуляция).

Инъекции ботулинического токсина типа А являются основой патогенетического лечения дистоний. Успех лечения инъекциями ботулинического токсина типа А зависит от правильности выбора мышц-мишеней, расчетов суммарной дозы и дозы лекарственного средства на каждую точку введения.

Применение препарата ботулинического токсина типа А позволяет повысить качество оказания медицинской помощи данной категории пациентов, уменьшить частоту госпитализаций в неврологические стационары, выход на первичную и общую инвалидность, повысить социальную активность, является высокоэффективным и безопасным и позволяет значительно расширить терапевтические возможности.

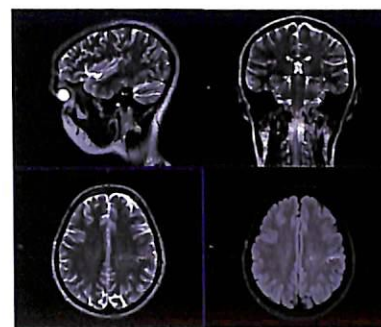


# ТОМОГРАФИЯ

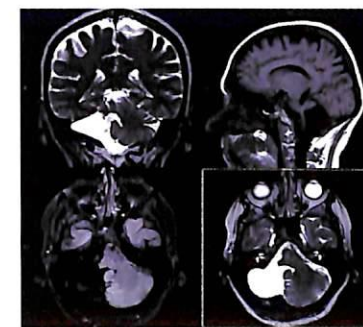
## МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР

- Все виды МРТ (в т.ч. МРТ всего тела)
- МРТ с контрастным усилением (в т.ч. молочных желез)
- МРТ детям с 5 лет
- МРТ работает 24 часа в сутки!
- Выгодный ночной тариф -20%

### Высокое качество изображений на томографе 3 Тесла в МЦ «Томография» (примеры клинических наблюдений)



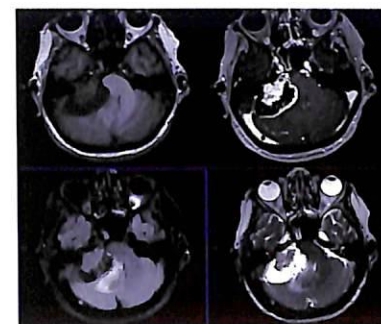
Мультинодулярная и вакуолизирующая нейрональная опухоль (MVNT)



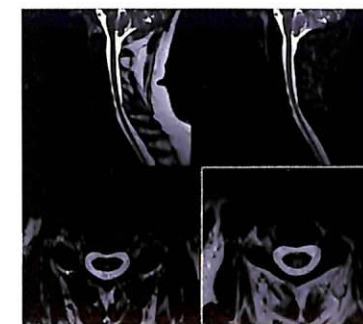
Аплазия полушария мозжечка



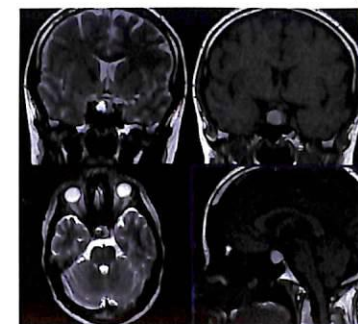
Интрадуральная АВФ



Шваннома ММУ



Фуникулярный миелоз



Кровоизлияние в аденому гипофиза

Телефон «ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ» для ВРАЧЕЙ по вопросам интерпретации МРТ:

+375 (29) 686-03-40

Телефон для ПАЦИЕНТОВ: +375 (29) 677-60-97

г. Минск, Жилуновича, 11А



mrt.by



medcenter.mrtby

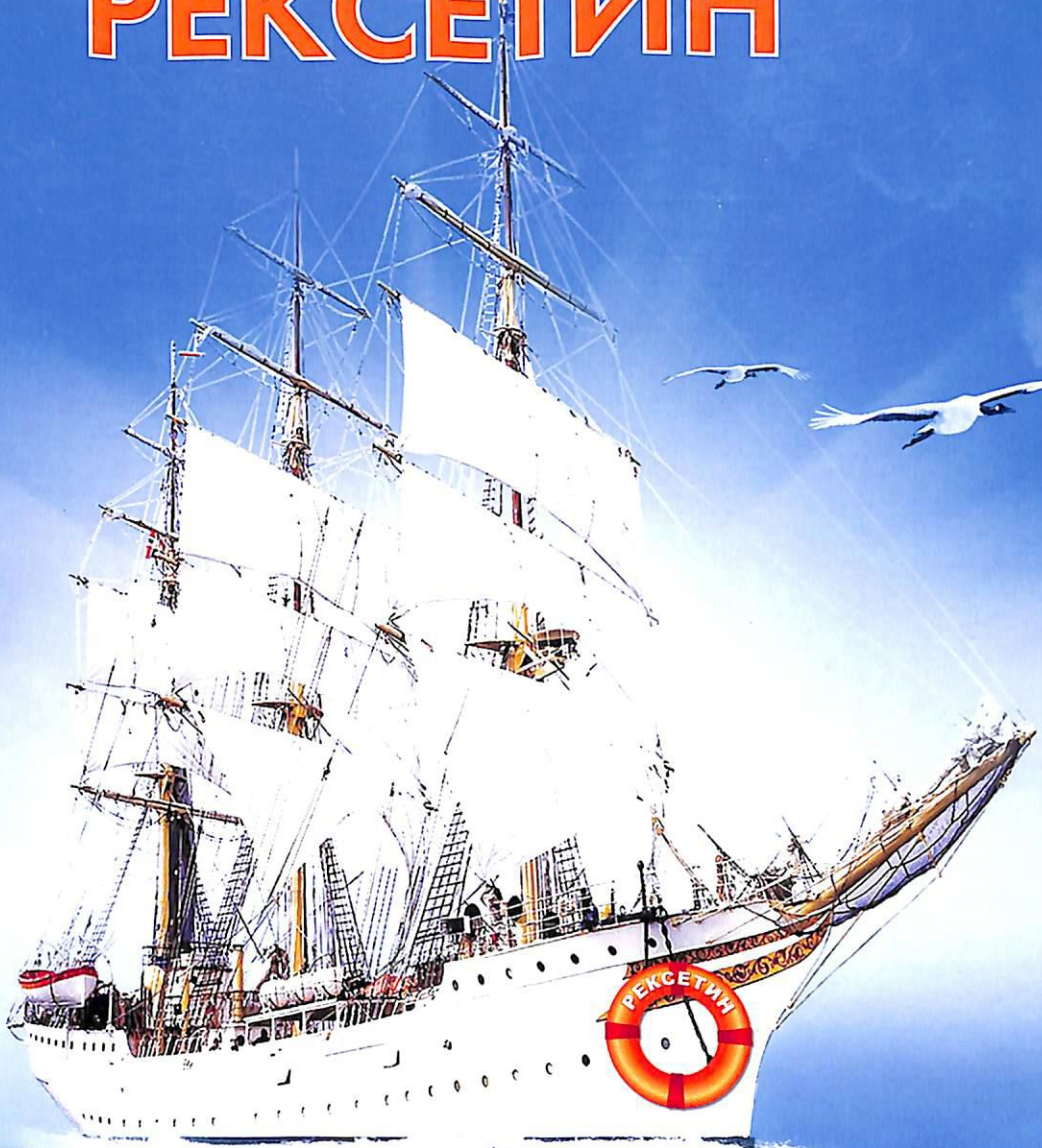


medcenter.mrt.by



Rexetin (paroxetine) 20 mg №30

# РЕКСЕТИН



## К ОСВОБОЖДЕНИЮ ОТ ТРЕВОГИ

ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ ВИДОВ  
ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ И ДЕПРЕССИИ



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ. ПРОТИВОПОКАЗАН ДЕТЯМ. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ