

Издатель: ООО «МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО»

ISSN 2658-7947



Журнал включен в международную
базу данных Scopus

Журнал состоит в списке изданий
ВАК (справочная информация
об отечественных изданиях,
которые входят в международные
реферативные базы данных и
системы цитирования, в которых
должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук)

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах,
несут рекламодатели.

Воспроизведение материалов,
содержащихся в настоящем издании,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

119021, г. Москва,
ул. Россолимо, д. 11, стр. 1
Телефон редакции:
+7 (903) 293-56-71

Зав. редакцией
И.Х. Измайлова

E-mail: rnj@medbook.ru
www.r-n-j.com

Подписано в печать 27.02.2024
Формат 60 × 88%.
Печать офсетная.
Печ.л. 9,75.
Усл. печ. л. 6,35.
Уч.-изд. л. 6,05.

Подписной индекс в объединенном
каталоге «Пресса России» 33358

Подписка на электронную
версию журнала: sales@elibrary.ru

ISSN 2658-7947 (print)
ISSN 2686-7192 (online)

Российский неврологический журнал.
2024. Том 29. № 1. 1–76.

Российский неврологический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит один раз в два месяца

Основан в 1996 г.

1 • 2024

Том 29

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Главный редактор Н.Н. Яхно — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

В.А. Парфенов (зам. главного редактора) — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Т.Е. Шмидт (ответственный секретарь) — канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия)

В.М. Алифорова — д-р мед. наук, профессор (Томск, Россия)

О.Н. Воскресенская — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

В.А. Голубев — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

В.Н. Григорьева — д-р мед. наук, профессор (Нижний Новгород, Россия)

И.В. Дамулин — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Г.Ю. Евзиков — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

С.К. Евтушенко — д-р мед. наук, профессор (Донецк, Россия)

А.Ю. Емелин — д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

В.В. Захаров — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

О.Е. Зинovieва — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

С.Н. Иллариошкин — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

В.А. Карлов — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

С.В. Котов — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

М.В. Кротенкова — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

В.В. Крылов — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

С.М. Кузнецова — д-р мед. наук, профессор (Киев, Украина)

А.А. Кулеш — д-р мед. наук, профессор (Пермь, Россия)

И.В. Литвиненко — д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

С.А. Лихачев — д-р мед. наук, профессор (Минск, Республика Беларусь)

М.Ю. Максимова — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Д.М. Меркулова — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

А.Б. Новикова — д-р мед. наук, профессор (Уфа, Россия)

М.М. Одинак — д-р мед. наук, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

А.С. Петрухин — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

П.И. Пилипенко — д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

М.А. Пирадов — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

А.А. Скоромец — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

И.А. Строков — канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Г.Г. Торопина — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

А.И. Федин — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

MEDICAL
INFORMATIONAL
AGENCY

ISSN 2658-7947



The journal included in the
international database Scopus

The journal is on the HAC
(Higher Attestation Commission)
list (supplemental information
about native editions, included
in international abstract databases
and citation systems that are meant
for publication of the basic scientific
results of inaugural dissertations,
candidate's and doctoral)

The advertisers are responsible for
the accuracy of the information
contained in advertisements.

Reproduction of materials
is allowed only with
the written permission
of the publisher.

Address of the Editorial Office:

119021, Moscow,
Rossolimo str., 11, p. 1
Phone: +7 (903) 293-56-71

Head of the editorial

I.H. Izmailova

**E-mail: rnj@medbook.ru
www.r-n-j.com**

ISSN 2658-7947 (print)
ISSN 2686-7192 (online)

Russian Neurological Journal
(Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)
2024. Vol. 29. № 1. 1–76.

Russian Neurological Journal

**Bimonthly peer-reviewed scientific
and practical journal**

1 • 2024

Volume 29

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief N.N. Yakhno — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

V.A. Parfenov (deputy chief editor) — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

T.E. Shmidt (executive secretary) — MD, PhD (Moscow, Russia)

V.M. Alifirova — MD, PhD, DSc, prof. (Tomsk, Russia)

O.N. Voskresenskaya — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

V.L. Golubev — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

V.N. Grigoryeva — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhny Novgorod, Russia)

I.V. Damulin — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

G.Yu. Evzikov — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

S.K. Yevtushenko — MD, PhD, DSc, prof. (Donetsk, Russia)

A.Yu. Emelin — MD, PhD, DSc, prof. (Saint Petersburg, Russia)

V.V. Zakharov — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

O.E. Zinovieva — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

S.N. Illarioshkin — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

V.A. Karlov — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Moscow, Russia)

S.V. Kotov — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

M.V. Krotenkova — MD, PhD, DSc, (Moscow, Russia)

V.V. Krylov — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

S.M. Kuznetsova — MD, PhD, DSc, prof. (Kiev, Ukraine)

A.A. Kulesh — MD, PhD, Prof. (Perm, Russia)

I.V. Litvinenko — MD, PhD, prof. (Saint Petersburg, Russia)

S.A. Likhachev — MD, PhD, DSc, prof. (Minsk, Belarus)

M.Yu. Maximova — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

D.M. Merkulova — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

L.B. Novikova — MD, PhD, DSc, prof. (Ufa, Russia)

M.M. Odinak — MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Saint Petersburg, Russia)

A.S. Petrukhin — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

P.I. Pilipenko — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk, Russia)

M.A. Piradov — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

A.A. Skoromets — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Saint Petersburg, Russia)

I.A. Stokov — MD, PhD (Moscow, Russia)

G.G. Toropina — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

A.I. Fedin — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

Григорьева В.Н., Руина Е.А. Паранеопластические неврологические синдромы: современные подходы к диагностике

Евтушенко С.К., Сорокин Ю.Н. Острый рассеянный энцефаломиелит как неотложное состояние

Афанасьева М.П., Белоусова Е.Д., Шарков А.А. TP1A3-альтернирующая гемиплегия

ИССЛЕДОВАНИЯ
И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Полушин А.Ю., Лопатина Е.И., Цынченко А.А., Залялов Ю.Р., Скиба Я.Б., Шегурова А.В., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Ионова Т.И., Никитина Т.П., Порфирьева Н.М., Скоромец А.А. Качество жизни больных рассеянным склерозом после высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Кодинцев А.Н., Изможерова Н.В., Попов А.А., Волкова Л.И. Показатели оценки когнитивного статуса, уровня тревоги и депрессии у пожилых пациентов женского пола с различной степенью выраженности старческой астении

Ларин Г.В., Ларина Е.М., Раевская А.И., Вышлова И.А., Карпов С.М. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Ставропольском крае

Мандра Е.В., Зиновьева О.Е., Торопина Г.Г. Синдром Ландау–Клеффнера

Коломенцев С.В., Вознюк И.А., Шерматюк Е.И., Коломенцева А.В., Полежаев П.А., Ярославцева М.С., Кирпиченко А.А., Цыган Н.В., Литвиненко И.В. Внутригоспитальный ишемический инсульт у пациентов офтальмологического профиля

ЛЕКЦИЯ

Санькова М.В., Николенко В.Н., Оганесян М.В., Саньков А.В. Анатомический акцент на значимость крестцово-копчиковой области в неврологии

REVIEWS

Grigoryeva V.N., Ruina E.A. Paraneoplastic neurological syndromes: upgraded approaches to diagnosis

Yevtushenko S.K., Sorokin Yu.N. Acute disseminated encephalomyelitis as an emergency

Afanasyeva M.P., Belousova E.D., Sharkov A.A. ATP1A3-alternating hemiplegia

RESEARCHES
AND CLINICAL REPORTS

Polushin A.Yu., Lopatina E.I., Tsynchenko A.A., Zalyalov Yu.R., Skiba I.B., Shegurova A.V., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Ionova T.I., Nikitina T.P., Porfirieva N.M., Skoromets A.A. Quality of life of patients with multiple sclerosis after high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation

Kodintcev A.N., Izmozherova N.V., Popov A.A., Volkova L.I. Assessment indexes of cognitive status, anxiety and depression in senior women with different severity of frailty

Larin G.V., Larina E.M., Raevskaya A.I., Vyshlova I.A., Karpov S.M. Epidemiological characteristics of multiple sclerosis in Stavropol region

Mandra E.V., Zinovyeva O. E., Toropina G.G. Landau–Kleffner syndrome

Kolomentsev S.V., Voznjouk I.A., Shermatyuk E.I., Kolomentseva A.V., Polezhaev P.A., Yaroslavtseva M.S., Kirpichenko A.A., Tsygan N.V., Litvinenko I.V. In-hospital ischemic stroke in ophthalmic patients

LECTURE

Sankova M.V., Nikolenko V.N., Oganesyanyan M.V., Sankov A.V. Anatomical focus on the sacrococcygeal region importance in neurology

ОБЗОРЫ

© ГРИГОРЬЕВА В.Н., РУИНА Е.А., 2024

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

В.Н. Григорьева, Е.А. Руина

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Резюме. Паранеопластические неврологические синдромы (ПарНС) представляют собой группу неврологических расстройств, в основе которых лежит аутоиммунное поражение структур нервной системы, индуцированное удаленной от этих структур опухолью. Доказано существование относительно устойчивых ассоциаций между формой неврологического синдрома, типом обнаруживаемых у больного антинеурональных антител (АТ) и характером онкопатологии. В то же время патогномичные сочетания такого рода отсутствуют: одни и те же антитела могут выявляться при разных видах опухолей и при разных синдромах. Кроме того, с каждым годом идентифицируются все новые паранеопластические АТ. В статье представлены обновленные критерии диагностики ПарНС, опубликованные международной группой экспертов в 2021 году. Обсуждаются понятия клинических фенотипов и антител высокого, среднего и низкого рисков. Рассматривается шкала, предложенная для определения уровня достоверности диагноза ПарНС, учитывающая фенотип неврологического расстройства, присутствие определенных антител в сыворотке крови, наличие верифицированной онкопатологии и длительность периода наблюдения за больным.

Ключевые слова: паранеопластические неврологические синдромы, клинические фенотипы, антинеурональные антитела, диагностика

Для цитирования: Григорьева В.Н., Руина Е.А. Паранеопластические неврологические синдромы: современные подходы к диагностике. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):4–13. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-4-13

Для корреспонденции: Руина Е.А., e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Григорьева В.Н., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

Руина Е.А., <https://orcid.org/0000-0003-4595-2614>; e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru

PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROMES: UPGRADED APPROACHES TO DIAGNOSIS

V.N. Grigoryeva, E.A. Ruina

FSBEI of HE “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Paraneoplastic neurological syndromes (PNNS) are neurological disorders due to autoimmune attack on the nervous system, induced by a tumor remote from these structures. The existence of relatively stable associations between the neurological syndrome, the type of antineuronal antibodies (Ab) and the nature of tumor has been proven. At the same time, there are no pathognomonic combinations of this kind: the same antibodies can be detected in different types of tumors and in different syndromes. In addition, level of reliability of the diagnosis of PNNS is considered, taking into account the phenotype of the neurological disorder, the presence of certain antibodies in the blood serum, the verification of oncopathology and the duration of the observation for the patient.

Key words: paraneoplastic neurological syndromes, clinical phenotypes, antineuronal antibodies, diagnosis

For citation: Grigoryeva V.N., Ruina E.A. Paraneoplastic neurological syndromes: upgraded approaches to diagnosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):4–13. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-4-13

For correspondence: Ruina E.A., e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Grigoryeva V.N., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

Ruina E.A., <https://orcid.org/0000-0003-4595-2614>; e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru

Сокращения: АТ — антитела; БПМС — быстро прогрессирующий мозжечковый синдром; ЛЭ — лимбический энцефалит; ПарНС — паранеопластические неврологические синдромы; ПРНП — полирадикулоневропатия; СОМ — синдром опсоклонуса-миоклонуса; СРЧ — синдром ригидного человека; ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Паранеопластические неврологические синдромы (ПарНС) представляют собой группу неврологических расстройств, которые могут вовлекать любые отделы центральной и/или периферической нервной системы, имеют иммунно-опосредованный патогенез и развиваются в ассоциации с онкопатологией, локализующейся вне невралных структур [1–4]. ПарНС не связаны с непосредственным инвазивным действием опухоли, ее метастазированием, вызванными онкопатологией метаболическими нарушениями, коагулопатией, а также побочными эффектами лекарственной противоопухолевой терапии [4–8]. ПарНС развиваются остро (на протяжении 6–12 нед.) и быстро прогрессируют [3, 9, 10]. Эти синдромы в последние годы выявляются все чаще: если ранее они описывались только у 0,01% пациентов с раком, то в настоящее время — у 1 из 300 таких больных [3, 11, 12]. Заболеваемость в общей популяции, по данным различных исследований, колеблется от 0,4 до 0,9 на 100 000 человеко-лет, постепенно увеличиваясь [5, 13]. Этот рост соответствующих показателей может быть обусловлен как истинным увеличением заболеваемости, так и улучшением диагностики за счет внедрения новых тестов на паранеопластические антитела [3, 8]. Тем не менее существенные трудности своевременного распознавания ПарНС остаются. Этому способствуют особенности развития ПарНС, которые, как правило, манифестируют на столь ранних стадиях онкопатологии, что еще трудно бывает обнаружить, а также недостаточная настороженность врачей в отношении этих синдромов [2].

Диагностика ПарНС во многом базируется на представлениях об их иммунноопосредованном патогенезе, который подтверждается частым присутствием специфических антител (АТ), направленных против нейрональных, в большинстве случаев — внутриклеточных, антигенов [10, 14, 15]. Возникновение аутоиммунной атаки на ЦНС в самом общем и упрощенном виде объясняют сходством некоторых антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками и нейронами [3, 10]. АТ, нацеленные на внутриклеточные нейрональные антигены (в отличие от антител к белкам клеточной мембраны), в большинстве своем не оказывают непосредственного повреждающего действия на структуры нейрона. В настоящее время они расцениваются главным образом как «суррогатные биомаркеры» цитотоксического действия Т-лимфоцитов на нейроны, а не как собственно патогенные агенты [4, 15, 16]. Напротив, антитела, направленные против антигенов клеточной мембраны,

оказывают прямое повреждающее действие на клетки нервной системы [3].

Для каждого ПарНС имеются свои «излюбленные» ассоциации с определенной онкопатологией и конкретными антинейрональными АТ [3, 8, 15]. В этой связи обнаружение в сыворотке крови и/или цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больного с ПарНС таких антител, тип которых характерен для идентифицированного синдрома, помогает заподозрить тот или иной вид злокачественного новообразования на ранней стадии его развития, что важно для дальнейшего диагностического поиска [7].

Вероятность онкопатологии при обнаружении в сыворотке крови пациента с ПарНС антинейрональных АТ предложено стратифицировать как высокую, среднюю или низкую [3, 15]. Антинейрональные АТ, с высокой вероятностью ассоциированные с наличием опухоли, ранее назывались «онко-невральными» АТ [4, 6]. В 2021 г. международная группа экспертов предложила теперь обозначать их как АТ, ассоциированные с высоким (> 70%) риском онкопатологии [15, 17]. Отказ от термина «онко-невральные» был обоснован тем, что он подразумевал обязательную экспрессию соответствующего антигена как нейронами, так и опухолевыми клетками. Однако в последние годы было установлено, что такая закономерность наблюдается не всегда. Например, антитела Tr/DNER не экспрессируются той опухолью (лимфомой Ходжкина), при которой они обнаруживаются в сыворотке крови и ЦСЖ пациента [18].

Большинство антинейрональных антител «высокого риска» (более чем в 70% случаев, свидетельствующих об онкопатологии) направлены против внутриклеточных нейрональных антигенов, и, как отмечалось, рассматриваются в качестве биомаркеров ПарНС, но не как собственно повреждающие агенты [15, 16]. Выявление этих АТ у тех больных, у которых опухоль еще не обнаружена, требует обязательного длительного (не менее 5 лет) онкопоиска [19].

В группу антинейрональных АТ «высокого риска» международной группой экспертов в 2021 г. включены АТ к таким белкам, как амфифизин; белок CRMP5 (CV2-антитела); цитоплазматические антигены клеток Пуркинье (анти-Yo/PCA-1-антитела), белки Ma2 и/или Ma1 (анти-Ma2- и/или Ma1-антитела); белок MAP1B (анти-PCA-2-антитела); нейрональный ядерный антиген I типа (анти-Hu- или ANNA-1-антитела); нейрональный ядерный антиген II типа (анти-Ri-/ANNA-2-антитела); белок DNER (анти-Tr-антитела); белки SOX1 и KLHL11 [2, 14, 15].

Приводим краткую характеристику антинейрональных АТ, при выявлении которых у пациента вероятность онкопатологии является высокой. Антитела к белку амфифизину считаются одним из биомаркеров нарушения регуляции передачи сигналов в нервной системе. Амфифизин участвует в этой регуляции, последовательно взаимодействуя с другими белками в процессе такого изменения кривизны

клеточных мембран, которое необходимо для эндозитоза синаптических везикул и восстановления их числа в пресинаптических терминалях [20]. Антитела к амфифизину ассоциированы с развитием паранеопластического синдрома ригидного человека (СРЧ) и лимбического энцефалита, реже — стволового энцефалита, быстро прогрессирующего мозжечкового синдрома (БПМС), до последнего времени обозначавшегося как «паранеопластическая мозжечковая дегенерация», а также миелопатии, полирадикулоневропатии и сенсорной невропатии [21, 22]. Эти антитела обнаруживаются чаще всего при раке молочной железы и мелкоклеточном раке легкого [1, 23, 24].

Анти-CRMP5 (CV2) антитела первоначально были обозначены как «CV2-антитела», а впоследствии идентифицированы как антитела к пятому члену семейства фосфорилированных белков CRMP (англ. collapsin response mediator protein) [9, 10, 12]. Они обнаруживаются чаще у больных с мелкоклеточным раком легких и опухолями вилочковой железы [12]. С этими АТ ассоциированы такие ПарНС, как энцефаломиелит и сенсорная (сенсомоторная) невропатия [15, 22, 25].

Анти-Hu (ANNA-1) антитела направлены против ядерного антигена нейрона I типа (англ. anti-human neuronal nuclear antigen antibodies). Они были обозначены как «анти-Hu» по имени пациента, у которого впервые были идентифицированы [9]. Указанный антиген экспрессируется в ядрах нейронов, функционирует как РНК-связывающий протеин и играет важную роль в развитии нервной системы. Антитела к нему вызывают деструкцию нейронов, опосредованную цитотоксическим действием Т-лимфоцитов. Обнаруживаются они при мелкоклеточном раке легкого и других нейроэндокринных опухолях; анти-Hu-антитела были описаны при нейробластоме [2]. Неврологические синдромы, связанные с анти-Hu-АТ, разнообразны и включают паранеопластический энцефаломиелит, лимбический энцефалит, БПМС, паранеопластическую сенсорную нейропатию, сенсомоторную невропатию, а также синдром опсиклонуса-миоклонуса, описанный у детей с нейробластомой [2].

Анти-Yo-антитела, также известные как анти-PCA-1 antibody-1), направлены против цитоплазматических антигенов клеток Пуркинье и нейронов глубоких ядер мозжечка, в частности двух изоформ белков, «связанных с дегенерацией мозжечка» (англ. cerebellar degeneration related protein (CDR)) [9, 26]. Эти белки обозначаются по их молекулярным массам как CDR34 и CDR62, а по кодируемым их генам — как CDR1 и CDR 2 соответственно. Белок CDR2 экспрессируется преимущественно в мозжечке [27]. Он вовлечен в регуляцию транскрипции, и нарушение его функции после связывания с антителами приводит к апоптозу клеток Пуркинье. Основное клиническое проявление у больных с этими АТ — БПМС, хотя также описаны и другие ПарНС, в частности лимбический энцефалит [23]. Данные антитела обнаруживаются в основном при раке яичника или

молочной железы, реже — при иной онкопатологии [28, 29].

Анти-Tr или PCA-Tr (англ. Purkinje cell cytoplasmic antibody type Tr) антитела исходно были названы по первым буквам фамилии открывшего их исследователя — J.L. Trotter [30]. Эти АТ направлены против рецептора DNER (дельта/Notch-подобный рецептор с фрагментами, аналогичными фактору роста эпидермиса; англ. Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor) [16]. Соответствующие рецепторы имеются на дендритах и телах (но не на аксонах) клеток Пуркинье мозжечка. Анти-Tr-антитела избирательно атакуют только лишь мозжечок, поэтому клиническая картина ограничивается мозжечковыми нарушениями. [26, 29, 31]. Анти-Tr-антитела ассоциированы прежде всего с лимфомой Ходжкина [9, 15, 22].

Анти-Ri или ANNA-2 (англ. anti-neuronal nuclear antibodies type II) антитела получили первое свое название по двум первым буквам фамилии пациента, у которого были впервые обнаружены, а второе название — по направленности действия против нейрональных ядерных антигенов II типа [32]. Ассоциированы эти АТ с раком молочной железы (у женщин) и раком легких, как мелкоклеточным, так и немелкоклеточным [2, 4]. Клинически могут проявляться БПМС, синдромом опсиклонуса-миоклонуса, стволовым энцефалитом с глазодвигательными и бульбарными нарушениями, сочетающимися иногда с мозжечковой дисфункцией [22, 31].

Антитела к белку KLHL11 направлены против 11-го члена семейства Kelch-подобных белков (англ. Kelch-like protein 11) [33]. Белок KLHL11 входит в состав внутриклеточного комплекса E3 убиквитин лигазы, играющей важнейшую роль во внутриклеточной передаче сигналов [33]. Антитела к белку KLHL11 чаще всего ассоциированы со стволовым энцефалитом, проявляющимся выраженной атаксией, дисартрией, кохлеовестибулярной дисфункцией и дизартрией (при раке яичка у молодых мужчин и мелкоклеточном раке легких у пациентов обоего пола), БПМС (при тератоме яичка у мужчин, раке яичников у женщин), лимбическим энцефалитом (при раке яичка у мужчин) и синдромом опсиклонуса-миоклонуса (у женщин с раком яичников) [2, 20, 33].

Анти-Ma2- и/или Ma1-антитела имеют своей мишенью белки Ma (выделяют три их типа — Ma1, Ma2, Ma3), которые в ЦНС экспрессируются преимущественно в коре мозжечка — в ядрышках нейронов ее грушевидного слоя (клетки Пуркинье) и молекулярного слоя [20]. Клинические проявления включают прежде всего БПМС, лимбический энцефалит и стволовой энцефалит [11, 34]. Описаны эти АТ у женщин с раком молочной железы, у мужчин с раком яичек, у больных с раком легких (как мелкоклеточным, так и немелкоклеточным), опухолями желудочно-кишечного тракта и неходжкинской лимфомой [3, 6, 15, 35].

Анти-SOX-1-антитела названы по антигену, который обозначается как «1 бокс-область

сверхподвижной группы, родственной ответственному за определение пола участку Y хромосомы» (англ. sex determining region Y (SRY) related high-mobility group box 1). Белки SOX1 служат факторами транскрипции, играющими важную роль в развитии ЦНС. Анти-SOX-1-антитела выявляются у больных с БПМС и миастеническим синдромом Ламберта–Итона, в основном при мелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы и матки [14].

Анти-PCA-2 (англ. Purkinje cell cytoplasmic antibody type 2) — это цитоплазматические антитела 2-го типа к клеткам Пуркинье, направлены против белка 1B, ассоциированного с микротрубочками (англ. microtubule associated protein 1B, MAP1B) [36]. Клиническая картина представлена БПМС, сенсорной невропатией и энцефаломиелитом. Аутоиммунные нарушения с участием этих антител возникают, как правило, при мелкоклеточном раке легкого [22].

К антинейрональным антителам «среднего риска» (вероятность онкопатологии составляет 30–70%) относят NMDAR, AMPAR, GABAbR; mGluR5, P/Q VGCC; CASPR2-антитела [2]. Все они взаимодействуют с поверхностными структурами нейронов: антитела NMDAR, AMPAR, mGluR5, GABAbR — с рецепторами нейротрансмиттеров на клеточной мембране, CASPR2-антитела — с трансмембранными белками, а антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам типа P/Q — с белками соответствующих ионных каналов пресинаптических и постсинаптических мембран [10, 16, 37–44].

Антитела анти-P/Q VGCC взаимодействуют с белками потенциал-управляемых кальциевых каналов (англ. voltage gated calcium channels, VGCC, или CaV) P/Q-типа, которые имеют непосредственное отношение к обеспечению притока кальция, необходимого для высвобождения везикул с нейромедиаторами в синаптическую щель [10]. Антитела анти-P/Q VGCC чаще всего обнаруживаются у больных с миастеническим синдромом Ламберта–Итона, хотя описаны и у больных с БПМС [10, 15, 42].

Анти-mGluR5-антитела направлены против метаботропных глутаматных рецептора 5-го подтипа (англ. metabotropic glutamate receptor subtype 5), расположенных преимущественно на постсинаптической мембране. Активация этих рецепторов имеет значение для запуска внутриклеточного сигнального каскада биохимических реакций, изменяющего функциональную активность нейронов. Паранеопластические mGluR5-антитела выявляются главным образом у больных с лимфомой Ходжкина, существенно реже — при мелкоклеточном раке легких [1, 4]. Их наличие ассоциируется с лимбическим энцефалитом [10, 15].

Анти-CASPR2 (CNTNAP2) антитела взаимодействуют с трансмембранным белком, обозначаемым как «контактин-ассоциированный подобный белок 2» (англ. contactin-associated protein-like 2). Этот белок входит в одну из подгрупп семейства нейрексин, — пресинаптических белков клеточной адгезии,

участвующих в обеспечении контактов между нейронами, формировании синапсов и развитии нейрональных сетей в головном мозге человека [37, 38]. Антитела против CASPR2 ассоциированы с патологией как ЦНС (лимбический энцефалит), так и периферической нервной системы (синдром Исаакса, или идиопатическая нейромиотония), а также с сочетанным поражением периферической и центральной нервной системы (синдром Морвана) [37, 38]. Следует отметить, что анти-CASPR2-антитела расцениваются как паранеопластические антитела среднего риска только при синдроме Морвана, ассоциированном, как правило, со злокачественными опухолями тимуса. При выявлении этих антител у больных с другими неврологическими синдромами риск онкопатологии считается очень низким [15].

Анти-AMPA-антитела связываются с AMPA-подтипом ионотропных рецепторов глутамата, которые получили свое название в силу чувствительности не только к глутамату, но также и к альфа-амино-3-гидроксис-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте (англ. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)). Активация рецепторов AMPA приводит к мгновенному изменению проводимости ионных каналов и деполяризации постсинаптической мембраны, что обеспечивает быструю и точную передачу возбуждающих сигналов между нейронами в головном мозге [16]. Паранеопластические антитела к AMPAR ассоциированы прежде всего с лимбическим энцефалитом и чаще обнаруживаются при мелкоклеточном раке легких, аденокарциноме молочной железы и малигнизированных опухолях тимуса [1, 16].

Анти-NMDAR-антитела направлены против еще одного подтипа ионотропных глутаматных рецепторов, обозначаемых как NMDA-рецепторы из-за возможности их активации N-метил-D-аспарагиновой кислотой (англ. N-methyl-D-aspartate (NMDA)). NMDA-рецепторы регулируют проводимость связанных с ними ионных каналов. Их активация приводит к поступлению в постсинаптический нейрон ионов не только натрия, но и кальция, который запускает кальций-зависимые сигнальные каскады. Это способствует долгосрочным изменениям структуры и функции синапсов, необходимым для развития нервной системы, успешного обучения и формирования следов памяти [41]. NMDAR в наибольшей степени присутствуют в ключевых для процесса обучения областях головного мозга, таких как гиппокамп, кора больших полушарий, миндалина и стриатум, обнаруживаясь не только на нейронах, но и на глиальных клетках [41]. Из числа паранеопластических синдромов анти-NMDAR-антитела ассоциированы с энцефалитом [16, 45]. Анти-NMDAR-антитела в большинстве случаев обнаруживаются у женщин с тератомой яичника.

Анти-GABAbR-антитела взаимодействуют с метаботропным b-класса рецептором гамма-аминомасляной кислоты (γ -aminobutyric acid [GABA] b-receptor [bR]) [39, 40]. После взаимодействия с ГАМК этот рецептор связывается с G-белком, что

Наиболее распространенные ассоциации антинейрональных антител, онкопатологии и клинических неврологических фенотипов [1, 2, 15]

Антитело	Локализация опухоли	Клинические фенотипы
Антитела высокого риска		
Антитела к амфифизину	рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого	ЛЭ**, БПМС**, СН**, СЭ*, СРЧ*, миелопатия*, полирадикулоневропатия*
Анти-Yo (PCA-1)	рак яичника и молочной железы	БПМС**, ЛЭ**
Анти-Hu (ANNA-1)	мелкоклеточный рак легкого, нейроэндокринные опухоли, нейробластома	ПЭМ**, ЛЭ**, БПМС**, СН **, СОМ**, хроническая гастроинтестинальная псевдообструкция**
Анти-Ri (ANNA-2)	рак молочной железы, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого	БПМС**, синдром опсоклонуса-миоклонуса**, СЭ*
Анти-Ma2 и/или Ma1	рак молочной железы, рак яичек, рак легких (как мелкоклеточный, так и немелкоклеточный), опухоли желудочно-кишечного тракта, неходжкинская лимфома	БПМС**, ЛЭ**, СЭ*
Анти-PCA-2	мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого	БПМС**, СН**, ПЭМ**
Анти-Tr (PCA-Tr)	лимфома Ходжкина	БПМС**
Анти-CRMP5 (CV2)	мелкоклеточный рак легкого, опухоли вилочковой железы	ПЭМ**, СН**, миастения гравис*
Анти- SOX1	мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак матки	БПМС**, МСЛИ**
Антитела к белку KLHL11	рак яичка, тератома яичка, рак яичников, мелкоклеточный рак легкого	ЛЭ**, БПМС**, СОМ**, СЭ*
Антитела среднего риска		
Анти-NMDAR	тератома яичника	ЛЭ**, нейропсихиатрические расстройства, оральная дискинезия, эпилептические припадки
Анти-AMPA	мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, тимомы, рак яичников	ЛЭ**
Анти-GABA _B R	мелкоклеточный рак легкого	ЛЭ**, эпилептический статус
Анти-mGluR5	лимфома Ходжкина	ЛЭ**
Анти-P/Q VGCC	мелкоклеточный рак легкого	МСЛИ**
Анти-CASPR2 (CNTNAP2)	тимомы	ЛЭ**, БПМС**, синдром Морвана*, нейромитония*, аутоиммунная эпилепсия,

Примечание: ЛЭ — лимбический энцефалит; БПМС — быстро прогрессирующий мозжечковый синдром; ПЭМ — паранеопластический энцефаломиелит; СН — подострая сенсорная нейропатия; СОМ — синдром опсоклонуса-миоклонуса; СЭ — стволовой энцефалит; СРЧ — синдром ригидного человека; МСЛИ — миастенический синдром Ламберта-Итона; ** — клинический фенотип высокого риска; * — клинический фенотип среднего риска.

вызывает передачу сигнала ферменту, катализирующему образование вторичного мессенджера и изменение состояния кальциевых и калиевых ионных каналов [40]. Анти GABA_BR-антитела выявляются более чем в половине случаев у больных с мелкоклеточным раком легкого и ассоциированы с развитием бессудорожного эпилептического статуса и лимбического энцефалита [15].

Группу «низкого риска» (вероятность онкопатологии — менее 30%) составляют антитела mGluR1, GABAAR, CASPR2, GFAP, GAD65, LGI1, DPPX, GlyR, AQP4 и MOG [15].

В последнее время увеличилось число идентифицированных антинейрональных антител, и чувствительность диагностики ПарНС повысилась. Подчеркивается, однако, что отсутствие таких антител в крови и ЦСЖ больного не исключает ни паранеопластической природы неврологического синдрома, ни наличия онкопатологии [3, 16]. Паранеопластические неврологические расстройства проявляются в виде достаточно характерных, хотя и не строго патогномоничных клинических синдромов аутоиммунного генеза. В настоящее время предложено разделять ПарНС на «фенотипы высокого риска» (до 2021 г. обозначавшиеся как «классические

синдромы») и фенотипы «среднего (промежуточно-го) риска» [3, 15]. При неврологических синдромах, отнесенных к фенотипам высокого риска, вероятность онкопатологии превышает 70%, что определяет необходимость целенаправленного поиска у таких больных опухоли, если она еще не диагностирована [15]. В группу фенотипов высокого риска включены энцефаломиелит; быстро прогрессирующий мозжечковый синдром; лимбический энцефалит; синдром опсоклонуса-миоклонуса; подострая сенсорная нейропатия (поражение тел сенсорных нейронов в спинномозговых ганглиях), гастроинтестинальная псевдообструкция и миастенический синдром Ламберта-Итона [15, 25, 45–48, 50–54].

Фенотипы «среднего риска» могут встречаться как при онкопатологии, так и при ее отсутствии. К ним причислены энцефалит (кроме лимбического), в том числе и стволовой энцефалит; синдром Морвана; изолированная миелопатия; полирадикулоневропатия и синдром ригидного человека [1–3, 15, 25, 55–59].

Наряду с перечисленными выше синдромами, паранеопластическую природу могут иметь хореический гиперкинез, миоклонус и комбинации разных неврологических расстройств, однако их не относят

Table 1

Most common associations of antineuronal antibodies, oncopathology and clinical neurological phenotypes [1, 2, 15]

Antibody	Tumor localization	Clinical phenotypes
High-Risk Antibodies		
Antibodies to Amphiphysin	breast cancer, small cell lung cancer	LE**, RPCS **, SNN**, BE*, SPS*, myelopathy*, polyradiculoneuropathy *
Anti-Yo (PCA-1)	ovarian and breast cancer	RPCS **, LE**
Anti-Hu (ANNA-1)	small cell lung cancer, neuroendocrine tumors, neuroblastoma	EM**, LE**, RPCS **, SNN**, OMS**, chronic gastrointestinal pseudo-obstruction**
Anti-Ri (ANNA-2)	breast cancer, small cell and non-small cell lung cancer	RPCS **, OMS**, BE*
Anti-Ma2 и/или Ma1	breast cancer, small cell and non-small cell lung cancer, testicular cancer, gastrointestinal tumors, non-Hodgkin lymphoma	RPCS **, LE**, BE*
Anti-PCA-2	small cell and non-small cell lung cancer	RPCS **, SNN**, EM**
Anti-Tr (PCA-Tr)	Hodgkin lymphoma	RPCS **
Anti-CRMP5(CV2)	small cell lung cancer, thymus tumors	EM**, SNN**, miastenia gravis*
Anti- SOX1	small cell lung cancer, breast cancer, uterine cancer	RPCS **, LEMS**
Antibodies to KLHL11	testicular cancer, testicular teratoma, ovarian cancer, small cell lung cancer	BE*, LE**, RPCS **, OMS**
Intermediate-Risk Antibodies		
Anti-NMDAR	ovarian teratoma	LE**, neuropsychiatric dysfunction, oral dyskinesia, epileptic seizures
Anti-AMPA	small cell lung cancer, lung adenocarcinoma, thymoma, ovarian cancer	LE**
Anti-GABAbR	small cell lung cancer	LE**, status epilepticus
Anti-mGluR5	Hodgkin lymphoma	LE**
Anti-P/Q VGCC	small cell lung cancer	LEMS**
Anti-CASPR2 (CNTNAP2)	thymoma	LE**, RPCS **, Morvan syndrome*, neuromyotonia*, autoimmune epilepsy

Note: LE — limbic encephalitis; RPCS — rapidly progressive cerebellar syndrome; EM — encephalomyelitis; SNN — sensory neuronopathy; OMS — opsoclonus-myoclonus syndrome; BE — brainstem encephalitis; SPS — stiff-person syndrome; LEMS — Lambert-Eaton myasthenic syndrome; ** — high risk clinical phenotype; * — intermediate risk clinical phenotype.

к фенотипам высокого или среднего риска, поскольку чаще они развиваются вне связи с онкопатологией [3].

Данные о наиболее характерных сочетаниях антинейрональных АТ, паранеопластических неврологических синдромов и определенных видов онкопатологии обобщены в табл. 1.

Диагностика ПарНС осуществляется с учетом их клинической, иммунологической и онкологической гетерогенности [3]. Диагноз требует доказательства причинно-следственной связи между имеющейся у пациента опухолью и фенотипом неврологического расстройства [4, 15]. Соответствующими доказательствами предложено считать наличие известной «эпидемиологической закономерности» в отношении выявленного клинического синдрома и обнаружение таких паранеопластических АТ, для которых установлена ассоциация с конкретными опухолями [3, 15]. Диагностика включает осмотр пациента с обозначением неврологического синдрома; анализы крови и ЦСЖ, в том числе на предмет выявления специфических антинейрональных АТ, нейровизуализационное исследование головного и спинного мозга, электронейрофизиологическое исследование периферической нервной системы при выявлении соответствующего клинического синдрома; электроэнцефалографию при подозрении на аутоиммунный

энцефалит; а также целенаправленный поиск онкопатологии с применением релевантных методик [3, 4, 60].

Особое внимание при диагностике ПарНС уделяется методикам выявления антинейрональных АТ в сыворотке крови и ЦСЖ пациента. Для этого предлагается вначале идентифицировать АТ (как к внутриклеточным, так и к поверхностным антигенам) с помощью иммуногистохимического окрашивания культуры срезов мозга грызунов и/или живых нейронов (тканевая иммунофлуоресценция (англ. tissue-based immunofluorescence)) [22]. После распознавания паттернов окрашивания церебральных срезов по данным флуоресцентной микроскопии на следующем этапе рекомендуется подтверждение специфичности обнаруженных АТ [6]. Подтверждающими исследованиями для паранеопластических АТ, направленных против внутриклеточных антигенов (относящихся, как правило, к группе высокого риска), служат иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг (вестерн-блот или линейный блот) или радиоиммунопреципитация [6]. Перечисленные методы применяются также и как первоочередные, поскольку тканевая иммунофлуоресценция доступна лишь в немногих лабораториях, в то время как для ИФА и иммуноблоттинга имеются коммерческие наборы [2].

Методом выбора для анализа паранеопластических АТ, направленных против антигенов на плазматической мембране нейронов (в большинстве своем относящихся к группе среднего риска), считается клеточная иммунофлуоресценция, то есть анализ интактных клеток *in vitro*, живых или фиксированных (cell-based assay) [3]. Указанный метод позволяет связывать аутоантитела человека с целевым антигеном в его нативной конформационной форме. Это важно, поскольку АТ распознают эпитопы антигенов на поверхностной мембране нейронов лишь при сохранении природной конформации, то есть третичной структуры этих белков [6]. Прямое связывание антител с целевыми антигенами на поверхности нейронов оценивают в культурах трансфицированных клеток эмбриональной почки человека. В такие клетки вводится ген, кодирующий целевой антиген, после чего этот антиген начинает экспрессироваться на поверхности клеточной мембраны и может быть изучен в его натуральной форме [6].

В последние годы доступность скрининговых исследований паранеопластических антител возросла, в неврологической практике тестирование стало проводиться чаще, и при этом увеличилось число серопозитивных результатов, в том числе, однако, и ложноположительных [3, 23]. В этой связи рекомендуется повторить тест на антитела на предмет возможности ложноположительного результата, если клиническая картина не соотносится с типом исходно обнаруженных антител [23]. С другой стороны, указывается на достаточно высокую вероятность ложноотрицательных результатов исследования сыворотки крови на антитела Yo, Ma2, CV2/CRMP5 и SOX1 с применением коммерческих наборов для анализов [15]. Отрицательный результат анализа на антинейрональные АТ не исключает ПарНС. Поскольку чувствительность и специфичность анализа сыворотки или ЦСЖ различаются для разных антител, то при подозрении на ПарНС для повышения точности диагностики рекомендуется исследовать на антитела как сыворотку крови, так и ЦСЖ пациента [2]. Исследование ЦСЖ считается строго обязательным при подозрении на аутоиммунные энцефалиты, при которых антитела направлены против антигенов поверхности нейронов [15, 17].

Диагноз ПарНС в настоящее время предлагается формулировать как определенный, вероятный и возможный [2]. Для определения уровня достоверности диагноза предложено использовать шкалу PNS-care (от англ. paraneoplastic neurologic syndromes — паранеопластические неврологические синдромы, care — в данном контексте внимание). Шкала PNS-care включает три раздела, охватывающие: 1) клинический фенотип неврологических расстройств; 2) тип выявленных у больного сывороточных антител; 3) наличие/отсутствие верифицированной онкопатологии и длительность периода наблюдения за больным [15] (табл. 2).

Диагноз достоверного (определенного) паранеопластического неврологического синдрома

Таблица 2

Шкала PNS-care для диагностики паранеопластического неврологического синдрома (по F. Graus и соавт., 2021)

Разделы и пункты шкалы	Баллы
Клиническая картина	
Неврологический синдром, соответствующий фенотипу высокого риска	3
Неврологический синдром, соответствующий фенотипу среднего риска	2
Неврологический синдром, для которого не установлена устойчивая связь с онкопатологией	0
Лабораторные данные	
Антитела высокого риска (ассоциированы с онкопатологией более чем в 70% случаев)	3
Антитела среднего риска (ассоциированы с онкопатологией в 30–70% случаев)	2
Антитела низкого риска (ассоциированы с онкопатологией менее чем в 30% случаев) либо антитела отсутствуют	0
Онкопатология	
Обнаружена, соответствует клиническому фенотипу и (если выявлены) антинейрональным антителам либо не соответствует, но продемонстрирована экспрессия этой опухолью антигена, соответствующего выявленным антителам	4
Не обнаружена (или не соответствует клиническому фенотипу и выявленным антителам), но период наблюдения за больным после манифестации неврологического синдрома составляет менее двух лет	1
Не обнаружена на протяжении 2 и более лет после манифестации неврологического синдрома	0
Диагноз паранеопластического неврологического синдрома	
Достоверный	Более 8
Вероятный	6–7
Возможный	4–5
Нет паранеопластического неврологического синдрома	Менее 3

Table 2

PNS-care scale for diagnosing paraneoplastic neurological syndrome (F. Graus et al., 2021)

	Points
Clinical level	
High-risk phenotypes	3
Intermediate-risk phenotypes	2
Defined phenotype epidemiologically not associated with cancer	0
Laboratory level	
High-risk antibody (> 70% cancer association)	3
Intermediate risk antibody (30–70%)	2
Lower risk antibody (< 30%) or negative	0
Cancer	
Found, consistent with phenotype and (if present) antibody, or not consistent but antigen expression demonstrated	4
Not found (or not consistent) but follow-up < 2 years	1
Not found and follow-up ≥ 2 years	0
Diagnostic level	
Definite	≥ 8
Probable	6–7
Possible	4–5
Non-PNS	≤ 3

соответствует оценке 8 и более баллов; он устанавливается при соблюдении всех трех условий: наличие клинического фенотипа высокого либо среднего риска; выявление антител высокого либо среднего риска; обнаружение онкопатологии [2, 15, 60].

Вероятный паранеопластический неврологический синдром диагностируется при суммарной оценке в 6–7 баллов по шкале PNS-Care, а возможный — при оценке 4–5 баллов. Если оценка составляет 3 и менее баллов, то диагноз паранеопластического неврологического синдрома исключается [15].

В случаях, когда первоначальный скрининг опухоли дает отрицательные результаты, его следует повторять каждые 4–6 мес. в течение 2 лет у пациентов с клиническим фенотипом высокого риска и АТ высокого риска (длительность наблюдения определена исходя из того, что подавляющее большинство опухолей диагностируется в течение 2 лет после развития паранеопластической неврологической симптоматики) [2, 15, 22, 60]. То же самое относится и к пациентам с клиническими фенотипами высокого риска и АТ среднего риска при условии, что эти пациенты — лица пожилого возраста или курильщики либо у них выявляются одновременно два разных типа антител, известных сильной ассоциацией с раком [15].

Заключение. Неврологам важно сохранять настороженность в отношении паранеопластической природы подостро развивающихся неврологических нарушений в случаях отсутствия их явной причины. Важность ранней диагностики ПарНС определяется тем, что своевременное начало лечения опухоли в ряде случаев может привести к стабилизации состояния пациента и частичному регрессу неврологического дефицита. Современный подход к диагностике ПарНС основан на анализе клинического фенотипа неврологических расстройств, учете типа выявленных у больного сывороточных антител и верификации онкопатологии. Выявление неврологических синдромов с фенотипом «высокого риска» требует дальнейшего целенаправленного поиска специфичных антинейрональных антител и злокачественного новообразования. Диагноз ПарНС считается достоверным при одновременном соблюдении таких трех условий, как наличие клинического фенотипа высокого либо среднего риска, выявление антител высокого либо среднего риска и обнаружение онкопатологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Devine M.F., Kothapalli N., Elkhoory M., Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;14:1–19. doi: 10.1177/1756286420985323
- Binks S., Uy C., Honnorat J., Irani S.R. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2022;22(1):19–31. doi: 10.1136/pract-neurol-2021-003073

- Gilligan M., McGuigan C., McKeon A. Paraneoplastic neurological disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(3):67–82. doi: 10.1007/s11910-023-01250-w
- Jitprapaikulsan J., Paul P., Thakolwiboon S., Mittal S.O., Pittcock S.J., Dubey D. Paraneoplastic neurological syndrome: an evolving story. *Neurooncol Pract.* 2021;8(4):362–374. doi: 10.1093/nop/npab002
- Shah S., Flanagan E.P., Paul P., Smith C.Y., Bryant S.C., Devine M.F., Lennon V.A., McKeon A., Pittcock S.J., Dubey D. Population-Based Epidemiology Study of Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;9(2):e1124. doi: 10.1212/NXI.0000000000001124
- Sechi E., Flanagan E.P. Antibody-Mediated Autoimmune Diseases of the CNS: Challenges and approaches to diagnosis and management. *Front Neurol.* 2021;12:673339. doi: 10.3389/fneur.2021.673339
- Chung C., Allen E., Umoru G. Paraneoplastic syndromes: a focus on pathophysiology and supportive care. *Am J Health Syst Pharm.* 2022;79(22):1988–2000. doi: 10.1093/ajhp/zxac211
- Sardiña González C., Martínez Vivero C., López Castro J. Paraneoplastic syndromes review: the great forgotten ones. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;174:103676. doi: 10.1016/j.critrev-onc.2022.103676
- Joubert B., Rostásy K., Honnorat J. Immune-mediated ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:313–332. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00021-4
- Mitoma H., Manto M., Hadjivassiliou M. Immune-mediated cerebellar ataxias: clinical diagnosis and treatment based on immunological and physiological mechanisms. *J Mov Disord.* 2021;14(1):10–28. doi: 10.14802/jmd.20040
- Vogrig A., Gigli G.L., Segatti S., Corazza E., Marini A., Bernardini A., Valent F., Fabris M., Curcio F., Brigo F., Iacono D., Passadore P., Rana M., Honnorat J., Valente M. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol.* 2020;267(1):26–35. doi: 10.1007/s00415-019-09544-1
- Yan J., Chen Z., Liang Y., Yang H., Cao L., Zhou Y., Zhao Y., Zhang Y. Anti-CV2/CRMP5 antibody-positive paraneoplastic neurological syndromes with chronic intestinal pseudo-obstruction in a small-cell lung cancer patient: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2020;48(12):300060520974466. doi: 10.1177/0300060520974466
- Hebert J., Riche B., Vogrig A., Muniz-Castrillo S., Joubert B., Picard G., Rogemond V., Psimaras D., Alentorn A., Berzero G., Desestret V., Rabilloud M., Honnorat J. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e883. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000883>
- Sun X., Tan J., Sun H., Liu Y., Guan W., Jia J., Wang Z. Anti-SOX1 antibodies in paraneoplastic neurological syndrome. *J Clin Neurol.* 2020;16(4):530–546. doi: 10.3988/jcn.2020.16.4.530
- Graus F., Vogrig A., Muñoz-Castrillo S., Antoine J.G., Desestret V., Dubey D., Giometto B., Irani S.R., Joubert B., Leyboldt F., McKeon A., Prüss H., Psimaras D., Thomas L., Titulaer M.J., Vedeler C.A., Verschuuren J.J., Dalmau J., Honnorat J. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014
- Kunchok A., McKeon A., Zekeridou A., Flanagan E.P., Dubey D., Lennon V.A., Klein C.J., Mills J.R., Pittcock S.J. Autoimmune/paraneoplastic encephalitis antibody biomarkers: frequency, age, and sex associations. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(3):547–559. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.07.023
- Frykman H., Kumar P. An opinion on the clinical laboratory testing following the new 2021 PNS-Care diagnostic criteria. *J Appl Lab Med.* 2022;7(1):367–372. doi: 10.1093/jalm/jfab154
- Loehrer P.A., Zieger L., Simon O.J. Update on paraneoplastic cerebellar degeneration. *Brain Sci.* 2021;11(11):1414. doi: 10.3390/brainsci11111414

19. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беляева И.А., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И. Аутоиммунные энцефалиты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4):95–101. [Davydovskaya M.V., Boiko A.N., Beliaeva I.A., Martynov M.Iu., Gusev E.I. Autoimmune encephalitis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(4):95–101. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20151154195-101
20. Dubey D., Wilson M.R., Clarkson B., Giannini C., Gandhi M., Cheville J., Lennon V.A., Eggers S., Devine M.F., Mandel-Brehm C., Kryzer T., Hinson S.R., Khazaie K., Hales C., Kattah J., Pavelko K.D., Andrews P., Eaton J.E., Jitrapakulsan J., Mills J.R., Flanagan E.P., Zekeridou A., Leibovich B., Fryer J., Torre M., Kaufman C., Thoreson J.B., Sagen J., Linnola J.J., DeRisi J.L., Howe C.L., McKeon A., Pittock S.J. Expanded clinical phenotype, oncological associations, and immunopathologic insights of paraneoplastic Kelch-like protein-11 encephalitis. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1420–1429. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2231
21. Dubey D., Jitrapakulsan J., Bi H., Do Campo R.V., McKeon A., Pittock S.J., Engelstad J.K., Mills J.R., Klein C.J. Amphiphysin-IgG autoimmune neuropathy: a recognizable clinicopathologic syndrome. *Neurology*. 2019;93(20):e1873–e1880. doi: 10.1212/WNL.0000000000008472
22. Li L., Guo Y., Wang J. Detection of paraneoplastic antibodies and their significance in paraneoplastic neurologic syndromes: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023;11(7):283. doi: 10.21037/atm-21-2434
23. Erdil Yucsoy E., Tunc H., Erdem S.N., Bozkurt S., Tuncer N. Limbic encephalitis with dual positivity. *Cureus*. 2023;15(6):e40399. doi: 10.7759/cureus.40399
24. Flanagan E.P., Geschwind M.D., Lopez-Chiriboga A.S., Blackburn K.M., Turaga S., Binks S., Zitzer J., Gelfand J.M., Day G.S., Dunham S.R., Rodenbeck S.J., Clardy S.L., Solomon A.J., Pittock S.J., McKeon A., Dubey D., Zekeridou A., Toledano M., Turner L.E., Vernino S., Irani S.R. Autoimmune encephalitis/ misdiagnosis in adults. *JAMA Neurol.* 2023;80(1):30–39. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4251
25. Zoccarato M., Grisold W., Grisold A., Poretto V., Boso F., Giometto B. Paraneoplastic neuropathies: What's new since the 2004 recommended diagnostic criteria. *Front Neurol.* 2021;12:706169. doi: 10.3389/fneur.2021.706169
26. Сохачкая Ю.М., Василькова Н.Л., Субботина Д.Р., Чистова И.В., Сулин К.А., Красношлык П.В., Гуляев Д.А. Анти-ЮО энцефалит: клинический случай и литературный обзор. *МЕДЛАН. РУ*. 2022;23(48):792–800. [Sokhatskaya Yu.M., Vaskova N.L., Subbotina D.R., Chistova I.V., Sulin K.A., Krasnoslyk P.V., Gulyaev D.A. Anti-YO encephalitis: case report and literature review. *MEDLINE.RU*. 2022;23(48):792–800. (In Russ.)]. <http://www.medline.ru/public/art/tom23/art48.html>
27. Herdlevær I., Haugen M., Mazengia K., Totland C., Vedeler C. Paraneoplastic cerebellar degeneration: the importance of including CDR2L as a diagnostic marker. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(2):e963. doi: 10.1212/NXI.0000000000000963
28. Нужный Е.П., Краснов М.Ю., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Чеканова Е.О., Иллариошкин С.Н. Паранеопластическая мозжечковая дегенерация. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(4):43–53. [Nuzhnyi E.P., Krasnov M.Yu., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Chekanova E.O., Illarioshkin S.N. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Russian neurological journal*. 2023;28(4):43–53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-4-43-53>
29. Greenlee J., Brashear H.R. The discovery of anti-Yo (Anti-PCA1) antibody in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration: opening a window into autoimmune neurological disease. *Cerebellum*. 2023;22(4):531–533. doi: 10.1007/s12311-022-01446-9
30. Graus F., Dalmau J., Valldeoriola F., Ferrer I., Reñe R., Marin C., Vecht C.J., Arbizu T., Targa C., Moll J.W. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol* 1997;74(1–2):55–61. doi: 10.1016/s0165-5728(96)00205-6
31. Tazi R., Salimi Z., Fadili H., Aasfara J., Hazim A. Anti-Ri-associated paraneoplastic neurological syndrome revealing breast cancer: A case report. *Cureus*. 2022;14(1):e21106. doi: 10.7759/cureus.21106
32. Luque F.A., Furneaux H.M., Ferziger R., Rosenblum M.K., Wray S.H., Schold S.C.Jr., Glantz M.J., Jaekle K.A., Biran H., Lesser M., Paulsen W.A., River M.E., Posner Dr J.B. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol*. 1991;29(3):241–51. doi: 10.1002/ana.410290303
33. Maudes E., Landa J., Muñoz-Lopetegi A., Armangue T., Alba M., Saiz A., Graus F., Dalmau J., Sabater L. Clinical significance of Kelch-like protein 11 antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(3):e666. doi: 10.1212/NXI.0000000000000666
34. Narayan R.N., McKeon A., Fife T.D. Autoimmune vestibulo-cerebellar syndromes. *Semin Neurol.* 2020;40(1):97–115. doi: 10.1055/s-0039-3402061
35. Ortega Suero G., Sola-Valls N., Escudero D., Saiz A., Graus F. Anti-Ma and anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neurologia (Engl Ed)*. 2018;33(1):18–27. doi: 10.1016/j.nrl.2016.05.010 Epub 2016 Jul 25.
36. Gadoth A., Kryzer T.J., Fryer J., McKeon A., Lennon V.A., Pittock S.J. Microtubule-associated protein 1B: novel paraneoplastic biomarker. *Ann Neurol*. 2017;81(2):266–277. doi: 10.1002/ana.24872
37. Saint-Martin M., Joubert B., Pellier-Monnin V., Pascual O., Noraz N., Honnorat J. Contactin-associated protein-like 2, a protein of the neuroligin family involved in several human diseases. *Eur J Neurosci.* 2018;48(3):1906–1923. doi: 10.1111/ejn.14081
38. Boyko M., Au K.L.K., Casault C., de Robles P., Pfeffer G. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome. *J Neurol.* 2020;267(4):1137–1146. doi: 10.1007/s00415-019-09686-2
39. Evenseth L.S.M., Gabrielsen M., Sylte I. The GABAB receptor-structure, ligand binding and drug development. *Molecules*. 2020;25(13):3093. doi: 10.3390/molecules25133093
40. Shaye H., Stauch B., Gati C., Cherezov V. Molecular mechanisms of metabotropic GABA_B receptor function. *Sci Adv.* 2021;7(22):eabg3362. doi: 10.1126/sciadv.abg3362
41. Павлова О.В., Павлов К.А., Мурашко А.А., Гурина О.И., Шмуклер А.Б. NMDA-рецепторы, антитела к ним и их роль при различных психических и нейровоспалительных заболеваниях. *Молекулярная медицина*. 2021;19(1):3–10. [Pavlova O.V., Pavlov K.A., Murashko A.A., Gurina O.I., Shmukler A.B. NMDA receptors, anti-NMDA receptor antibodies and their role in psychiatric and neuroinflammatory disorders. *Molekulyarnaya meditsina*. 2021;19(1):3–10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-01-01>
42. Winklehner M., Bauer J., Endmayr V., Schwaiger C., Ricken G., Motomura M., Yoshimura S., Shintaku H., Ishikawa K., Tsuura Y., Iizuka T., Yokota T., Irioka T., Höftberger R. Paraneoplastic cerebellar degeneration with P/Q-VGCC vs Yo autoantibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9(4):e200006. doi: 10.1212/NXI.0000000000200006
43. Benoit J., Muñoz-Castrillo S., Vogrig A., Farina A., Pinto A.L., Picard G., Rogemond V., Guery D., Alentorn A., Psimaras D., Rheims S., Honnorat J., Joubert B. Early-stage Contactin-Associated Protein-like 2 limbic encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;10(1):e200041. doi: 10.1212/NXI.0000000000200041
44. Braczkowski M., Soszyński D., Sierakowska A., Braczkowski R., Kufel K., Łabuz-Roszak B. Autoimmune encephalitis with antibodies: anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-GQ1b, anti-DPPX, anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-RI, anti-Yo, anti-Hu, anti-CV2 and anti-GABAAR, in the course of psychoses, neoplastic diseases, and paraneoplastic syndromes. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(15):2589. doi: 10.3390/diagnostics13152589

45. Nguyen L., Wang C. Anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis: diagnosis and management strategies. *Int J Gen Med.* 2023;16:7–21. doi: 10.2147/IJGM.S397429
46. Uy C.E., Binks S., Irani S.R. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol.* 2021;21(5):412–423. doi: 10.1136/practneurol-2020-002567
47. Budhram A., Leung A., Nicolle M.W., Burneo J.G. Diagnosing autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ.* 2019;191(19):E529–E534. doi: 10.1503/cmaj.181548
48. Ding J.B., Dongas J., Hu K., Ding M. Autoimmune limbic encephalitis: a review of clinicoradiological features and the challenges of diagnosis. *Cureus.* 2021;13(8):e17529. doi: 10.7759/cureus.17529
49. Marsili L., Marcucci S., LaPorta J., Chirra M., Espay A.J., Colosimo C. Paraneoplastic neurological syndromes of the central nervous system: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Biomedicine.* 2023;11(5):1406. doi: 10.3390/biomedicine11051406
50. Klötzsch C., Böhmert M., Hermann R., Teegen B., Rentzsch K., Till A. Anti-Homer-3 antibodies in cerebrospinal fluid and serum samples from a 58-year-old woman with subacute cerebellar degeneration and diffuse breast adenocarcinoma. *Neurol. Res. Pract.* 2022;4(1):29. <https://doi.org/10.1186/s42466-022-00194-9>
51. Martins L., Galvão D., Silva A., Vieira B., Reis Ó., Vitorino R., Pires P. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome as a rare presentation of breast cancer. *J Surg Case Rep.* 2019;2019(2):rjy365. doi: 10.1093/jscr/rjy365
52. Kostoglou A., Vlastos D., Bakalis A., Ghosh D. Breast cancer-associated opsoclonus-myoclonus syndrome: a case report. *World J Surg Oncol.* 2021;19(1):328. doi: 10.1186/s12957-021-02436-7
53. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Тумуров Д.А. Серонегативный непаранеопластический миастенический синдром Ламберта-Итона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(5):77–80. [Sanadze A.G., Sidnev D.V., Tumurov D.A. Seronegative nonparaneoplastic Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(5):77–80. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171175177-80>
54. Hong B.Y., An H.J., Lim S.H. Long-standing Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Caused by Undetectable Small-Cell Lung Cancer: why we should follow-up LEMS. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(7):1542. doi: 10.3390/diagnostics12071542
55. Панченко Н.И., Шулешова Н.В., Руденко Д.И., Скулябин Д.И., Колчев С.А., Перфильев С.В., Лапин С.В. Аутоиммунный анти-NMDA-энцефалит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Российский неврологический журнал.* 2023;28(4):60–67. [Panchenko N.I., Shuleshova N.V., Rudenko D.I., Skulyabin D.I., Kolchev S.A., Perfilov S.V., Lapin S.V. Autoimmune anti-NMDA encephalitis associated with the new coronavirus infection COVID-19. *Russian neurological journal.* 2023;28(4):60–67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-4-60-67>
56. Chefdeville A., Treilleux I., Mayeur M.E., Couillault C., Picard G., Bost C., Mokhtari K., Vasiljevic A., Meyronet D., Rogemond V., Psimaras D., Dubois B., Honnorat J., Desestret V. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):38. doi: 10.1186/s40478-019-0693-7
57. Muñoz-Castrillo S., Joubert B., Elsensohn M.H., Pinto A.L., Saint-Martin M., Vogrig A., Picard G., Rogemond V., Dubois V., Tamouza R., Maucourt-Boulch D., Honnorat J. Anti-CASPR2 clinical phenotypes correlate with HLA and immunological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(10):1076–1084. doi: 10.1136/jnnp-2020-323226
58. Dade M., Berzero G., Izquierdo C., Giry M., Benazra M., Delattre J.Y., Psimaras D., Alentorn A. Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3701. doi: 10.3390/ijms21103701
59. Zhang C., Dai Y., Han B., Peng J., Ma J., Tang Q., Yang L. A case of anti-GAD 65 autoimmune encephalitis associated with focal segmental stiff-person syndrome. *Brain Sci.* 2023;13(2):369. doi: 10.3390/brainsci13020369
60. Parillo M., Quattrocchi C.C., Pilato F., Di Lazzaro V., Beomonte Zobel B. Whole-body computed tomography as first-line imaging procedure to exclude cancer in patients with neurological suspicion of paraneoplastic syndromes: shall clinical practice adhere to recommendations? *Radiography (Lond).* 2023;29(1):8–13. doi: 10.1016/j.radi.2022.09.001

Поступила 22.10.2023
Принята к печати 19.01.2024

ОСТРЫЙ РАССЕЯННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ КАК НЕОТЛОЖНОЕ СОСТОЯНИЕ

С.К. Евтушенко¹, Ю.Н. Сорокин²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) — часто встречающееся острое многоочаговое аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с преимущественным поражением белого вещества головного мозга, ствола мозга и зрительных нервов, проводников спинного мозга и, реже, серого вещества ЦНС. ОРЭМ обычно является самокупирующимся состоянием со спонтанным улучшением и благоприятным прогнозом. Наряду с возможностью тяжелого течения при классической форме ОРЭМ может возникать развитие сверхострых форм с гораздо более неблагоприятным прогнозом. Такими вариантами течения ОРЭМ являются острый геморрагический лейкоэнцефалит (ОГЛЭ), острый геморрагический лейкоэнцефаломиелит и острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит Херста, вызываемые развитием каскада сверхострых неконтролируемых аутоиммунных реакций. Тяжесть этих состояний (объединяемых под термином ОГЛЭ) связана с быстрым прогрессированием, вовлечением ствола мозга, большим размером очагов поражения и обусловлена развитием острого отека некроза и кровоизлияний с высокой вероятностью инвалидизации или смерти. Агрессивное и тяжелое течение ОГЛЭ требует клинической настороженности и незамедлительного начала противоотечной и иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: острый рассеянный энцефаломиелит, острый геморрагический лейкоэнцефалит, лейкоэнцефалит Херста, демиелинизирующее заболевание

Для цитирования: Евтушенко С.К., Сорокин Ю.Н. Острый рассеянный энцефаломиелит как неотложное состояние. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):14–18. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-14-18

Для корреспонденции: Сорокин Ю.Н., e-mail: sorokin.yuri@bk.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Евтушенко С.К., <https://orcid.org/0000-0003-2528-716X>; e-mail: centerkramatorsk@gmail.com

Сорокин Ю.Н., <https://orcid.org/0000-0002-9185-4073>; e-mail: sorokin.yuri@bk.ru

ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS AS AN EMERGENCY

S.K. Yevtushenko¹, Yu.N. Sorokin²

¹The Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

²The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is a common acute multifocal autoimmune inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) with a predominant lesion of the white matter of the brain, brainstem and optic nerves, the conductors of the spinal cord, less often — gray matter of the CNS. ADEM is usually a self-limiting condition with spontaneous improvement and a favorable prognosis. Along with the possibility of a severe course in the classical form of ADEM, the development of hyperacute forms with a much more unfavorable prognosis is possible. Such variants of the course of ADEM are acute hemorrhagic leukoencephalitis (AHLE), acute hemorrhagic leukoencephalomyelitis and acute necrotizing hemorrhagic leukoencephalitis of Hurst, associated with the development of a cascade of hyperacute uncontrolled autoimmune reactions. The severity of these conditions (grouped under the term OHLE) is associated with rapid progression, brainstem involvement, large lesions is due to the development of acute edematous necrosis and hemorrhage with a high possibility of disability or death. The aggressive and severe course of AHLE requires the immediate initiation of decongestant and immunosuppressive therapy.

Key words: acute disseminated encephalomyelitis, acute hemorrhagic leukoencephalitis, Hurst leukoencephalitis, demyelinating disease

For citation: Yevtushenko S.K., Sorokin Yu.N. Acute disseminated encephalomyelitis as an emergency. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):14–18. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-14-18

For correspondence: Sorokin Yu.N., e-mail: sorokin.yuri@bk.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Yevtushenko S.K., <https://orcid.org/0000-0003-2528-716X>; e-mail: centerkramatorsk@gmail.com

Sorokin Yu.N., <https://orcid.org/0000-0002-9185-4073>; e-mail: sorokin.yuri@bk.ru

Сокращения: МОГ — миелин-олигодендритный гликопротеин; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОГЛЭ — острый геморрагический лейкоэнцефалит; ОРЭМ — острый рассеянный энцефаломиелит; РС — рассеянный склероз.

Острый рассеянный энцефаломиелит

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) — острое многоочаговое аутоиммунное воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС, при котором преимущественно страдают подкорковое и глубокое белое вещество полушарий головного мозга чаще всего теменной и затылочной долей, зрительные нервы, проводники спинного мозга, однако не исключено вовлечение и ствола мозга, мозжечка и глубокого серого вещества головного мозга — зрительных бугров, базальных ганглиев [1, 2]. ОРЭМ считается транзиторным и самокупирующимся заболеванием с монофазным течением в большинстве случаев; в то же время возможно и развитие рецидивов, что создает диагностическую проблему дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом (РС). При этом у 6–18% детей с ОРЭМ в конечном итоге развивается РС [3]. Чаще всего ОРЭМ встречается у детей (на протяжении всего периода детства — от младенчества до подросткового возраста) с заболеваемостью от 0,07 до 0,64 на 100 000 человек в год среди детского населения и средним возрастом начала между 5-м и 8-м годами жизни. У взрослых годовая заболеваемость варьирует от 0,55/100 000 у лиц старше 60 лет до 0,08/100 000 у лиц в возрасте 30–39 лет, а среднегодовая заболеваемость в 1,7 раза ниже, чем у детей (0,27/100 000 у лиц старше 15 лет и 0,47/100 000 — в возрасте до 15 лет) [3–5].

ОРЭМ обычно является постинфекционным расстройством — его развитие у 67–93% пациентов обычно следует через несколько дней или недель после вирусной или бактериальной инфекции (чаще всего — верхних дыхательных путей). Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается после кори, краснухи или ветряной оспы, однако перечень возбудителей достаточно широк и патоген часто остается неизвестным. В некоторых случаях развитие ОРЭМ связано с введением вакцины (вакцин-ассоциированный ОРЭМ) и возникает у 5% детей (1–2 случая на 1 млн вакцинаций) в течение 1–3 мес. после вакцинирования. Помимо постинфекционного и вакцин-ассоциированного подтипов выделяют и идиопатический ОРЭМ [3, 4]. Патогенез ОРЭМ предполагает антигенную аналогию между антигенами миелина и патогеном, ответственным за развитие заболевания, и связан с механизмами молекулярной мимикрии или с экспрессией двойных или химерных Т-клеточных рецепторов с индукцией аутоиммунного ответа к чужеродным и собственным антигенам [6]. Временной интервал между продромальными проявлениями, обусловленными воздействием триггера, и начальными симптомами ОРЭМ обычно варьирует от 4 до 12 дней, но может удлиняться до 6 нед. [3, 7].

Таблица 1

Диагностические критерии определенного ОРЭМ [9]

- Диагноз может быть поставлен, когда есть все 5 критериев:
- впервые возникшее многоочаговое клиническое поражение ЦНС, предполагающее воспалительную причину демиелинизации;
 - энцефалопатия, не объясняемая лихорадкой;
 - изменения на МРТ головного мозга:
 - диффузные, плохо отграниченные (с размытой границей), большие (> 1–2 см) очаги, вовлекающие супратенториальное белое вещество,
 - T1-гипоинтенсивные очаги в белом веществе в редких случаях (возможно накопление контраста),
 - возможно поражение глубокого серого вещества (таламус, базальные ганглии, ствол, мозжечок, спинной мозг);
 - не наблюдается новых клинических или МРТ-очагов через 3 мес. после начала;
 - обоснованное исключение альтернативных причин

Table 1

Diagnostic criteria for definite acute disseminated encephalomyelitis [9]

- Diagnosis can be made when all five of the following criteria have been met:
- a first multifocal, clinical CNS event of presumed inflammatory demyelinating cause;
 - encephalopathy that cannot be explained by fever;
 - abnormal brain MRI:
 - diffuse, poorly demarcated (with a blurred border), large (> 1–2 cm) lesions predominantly involving the supratentorial cerebral white matter,
 - T1-hypointense lesions in the white matter in rare cases (possible contrast enhancement),
 - deep grey matter abnormalities can be present (thalamus, basal ganglia, brain stem, cerebellum, spinal cord);
 - no new clinical or MRI findings after 3 months of symptom onset;
 - reasonable exclusion of alternative causes

ОРЭМ характеризуется появлением множественных очагов в ЦНС с перивенулярной демиелинизацией, отеком и перивенозным воспалением. Инфильтрация мозговых оболочек лимфоцитами обуславливает развитие в 26–31% случаев менингеального синдрома. В фатальных случаях наблюдается обширное повреждение аксонов [8].

Клиническая картина ОРЭМ характеризуется острым или подострым развитием (в течение дней или недель, реже сверхострым — в течение нескольких часов) синдрома энцефалопатии с многоочаговым неврологическим дефицитом и неспецифическими симптомами в виде головной боли, лихорадки, тошноты и рвоты. Магнитно-резонансная томография (МРТ) подтверждает распространенную демиелинизацию с преимущественным поражением белого вещества головного и спинного мозга. После развития заболевания любое колебание клинических признаков или результатов визуализации в течение первых 3 мес. считается частью монофазного заболевания. Эти признаки систематизированы в диагностические критерии ОРЭМ (табл. 1) [9].

Характеристики заболевания у взрослых отличаются от педиатрических случаев. Для детского ОРЭМ характерно полисимптомное течение с энцефалопатией, частым нарушением сознания, лихорадкой и менингеальными симптомами. У взрослых энцефалопатия и нарушение сознания наблюдаются

реже (до 80,5% и 56% соответственно); обычно преобладает поражение длинных проводящих путей (87,1%), преимущественно пирамидных (68,7%) [3, 4, 7, 10, 11]. Классическое течение ОРЭМ в 70–90% случаев монофазное, однако возможны возвратное течение с появлением или нарастанием тех же симптомов, которые наблюдались во время дебюта, или мультифазное — с появлением новых симптомов и очагов на МРТ более чем через 3 мес. после начала первой атаки или через 30 дней после приема последней дозы кортикостероидов. Рецидивы почти в 3 раза чаще отмечаются в детской популяции [12].

У значительного числа пациентов, особенно у детей, во время острой фазы ОРЭМ в сыворотке крови и в ликворе выявляются высокие титры IgG-антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ). Сохранение повышенного уровня МОГ-антител в последующем указывает на высокую вероятность развития рецидива заболевания. Выявление в сыворотке антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG), характерных для заболеваний спектра оптиконевромиелита, исключает диагноз МОГ-ассоциированного ОРЭМ [13].

ОРЭМ обычно является самокупирующимся состоянием со спонтанным улучшением и прогноз при этом, как правило, благоприятный. В некоторых случаях проявления заболевания могут быть тяжелыми и драматичными, требующими интенсивной терапии. Худший прогноз и более высокий риск молниеносного течения связан с вовлечением ствола мозга с возможным развитием дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких в 11–16% случаев [3]. При ОРЭМ смертность составляет 7,8% случаев (95% ДИ = 3,3–13,5), остаточный неврологический дефицит наблюдается у 47,5% пациентов (95% ДИ = 31,8–63,4). При этом заболеваемость и тяжесть течения зависят от типа патогена и статуса вакцинации в целевом районе. У пациентов с корью заболевание развивается в 0,1% случаев, а летальность достигает 25%, при SARS-CoV-2-ассоциированном ОРЭМ летальность составляет 10%, а остаточный неврологический дефицит при выписке из стационара отмечается у 64% пациентов [4, 11, 14].

Острый геморрагический лейкоэнцефалит

Наряду с возможностью тяжелого течения при классической форме ОРЭМ может возникать развитие сверхострых вариантов с гораздо более неблагоприятным прогнозом. Такими вариантами течения ОРЭМ являются острый геморрагический лейкоэнцефалит (ОГЛЭ), острый геморрагический лейкоэнцефаломиелит и острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит Херста, вызванные развитием каскада сверхострых неконтролируемых аутоиммунных реакций. Тяжесть этих состояний (объединенных под термином ОГЛЭ) связана с быстрым прогрессированием, вовлечением ствола мозга, большим размером очагов поражения (> 2 см в диаметре — псевдоопухолевые), развитием острого отечного некроза и кровоизлияний [15]. Острые геморрагические варианты ОРЭМ развиваются преимущественно в возрасте 20–40 лет, в 2 раза чаще

в мужской популяции. В отличие от классического варианта ОРЭМ, они характеризуются меньшей выраженностью степени лимфоцитарной инфильтрации (превалирует нейтрофильный инфильтрат с многочисленными гранулоцитами), значительным отеком мозгового вещества и вторичной демиелинизацией вследствие повреждения астроцитов (как при оптиконевромиелите) [16].

Наиболее частыми (32–35%) предшественниками заболевания являются вирусные инфекции верхних дыхательных путей с наиболее распространенной ассоциацией с вирусами гриппа и парагриппа. После инфекции COVID-19 ОГЛЭ диагностировали в 29–35% случаев, описаны также случаи развития ОГЛЭ после первого или повторного введения вакцины против COVID-19 у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [14, 17, 18]. В отличие от классического варианта ОРЭМ, начало заболевания при ОГЛЭ обычно сверхострое, неврологическая симптоматика развивается через 2–12 дней после триггерной инфекции. Продормальный период может отсутствовать [16]. На фоне лихорадки до 41 °С развиваются менингеальный синдром и синдром острой энцефалопатии с нарушением сознания. Через несколько дней нарушение сознания прогрессирует до комы, которая углубляется в течение 4–10 дней. Возможно двухфазное течение на протяжении нескольких недель, что связывают с ранней отменой кортикостероидов. Возможно и атипичное течение ОГЛЭ с подострым развитием и постепенным нарастанием симптоматики на протяжении нескольких месяцев [19].

Ранние неврологические нарушения могут быть представлены выраженными двигательными нарушениями (в половине случаев — гемипарезом), недержанием мочи и чувствительными расстройствами, иногда эпилептическими приступами или статусом, гиперкинезами, дизартрией. Могут выявляться нарушения полей зрения, зрения, псевдобульбарный паралич. Афазия или мутизм, развитие которых также возможно, в этих случаях обусловлены не корковыми нарушениями, а диффузным и массивным некрозом подкоркового белого вещества. Вследствие значительного повышения внутричерепного давления развивается отек дисков зрительных нервов [16].

В большинстве случаев лабораторные тесты при ОГЛЭ выявляют повышенный уровень маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, D-димер, прокальцитонин и ферритин, в сыворотке крови. В двух недавних систематических обзорах 49 статей с клиническими наблюдениями ОГЛЭ показано повышение уровня белка в ликворе в 87% случаев (от 1,6 до 7,0 г/л), выраженный лейкоцитарный цитоз — у 65% больных (от 24 до 1100 клеток — больше, чем при классической форме ОРЭМ, при этом лимфоцитарный цитоз составил от 10 до 70%, нейтрофильный — от 40 до 80%), в 39% случаев выявлялись эритроциты (от 70 до 400 клеток) [20, 21]. В единичных случаях выявляются олигоклональные полосы в сыворотке крови и ликворе, что отражает системную воспалительную реакцию. Обнаруживаемые при этом дополнительные

полосы в ликворе указывают на дополнительную специфическую реакцию ЦНС или могут быть признаком иммунологического ответа на инфекцию [22].

Только по данным нейровизуализации различить классический вариант ОРЭМ и ОГЛЭ достаточно сложно. В обоих случаях поражение белого вещества связано с отеком и воспалением с последующей демиелинизацией и утратой аксонов. При этом выявляются многоочаговые разного размера (часто более 1 см) с нечеткими границами асимметричные поражения в подкорковых и глубоких областях белого вещества с менее частым вовлечением глубоких подкорковых ядер, ствола мозга, мозжечка и спинного мозга. Особенностью ОГЛЭ, в отличие от ОРЭМ, является наличие в очагах поражения паренхиматозных петехиальных перикапиллярных шаровидных и кольцевидных микрокровоизлияний с «цветением» в режиме SWI или гематом, большая выраженность отека мозгового вещества с развитием масс-эффекта и отсутствие вовлечения подкорковых U-волокон. Изолированные поражения мозжечка, моста, продолговатого мозга или спинного мозга без сопутствующего поражения полушарий головного мозга отмечаются в 16% случаев [16, 20].

В случае быстро прогрессирующего неврологического ухудшения неизвестного происхождения и данных нейровизуализационного и лабораторного обследования, предполагающих ОГЛЭ, рекомендуется проводить биопсию головного мозга. Нарастание тяжести состояния сопровождается увеличением МРТ-изменений в течение нескольких дней. [20, 21].

Течение ОГЛЭ обычно агрессивное, быстро прогрессирующее и тяжелое, заканчивается инвалидностью или смертью (летальный исход отмечается в 47–75% случаев, часто на первой неделе болезни). Полное выздоровление наблюдалось у 14% пациентов, выздоровление с незначительными неврологическими расстройствами — в 11% случаев. Факторами плохого прогноза являются вовлечение ствола мозга или мозжечка и развитие обширных кровоизлияний [20]. В связи с этим лечение должно начинаться незамедлительно с целью достижения иммуносупрессии и купирования отека мозга. Необходимо устранение высокого внутричерепного давления с использованием маннитола, гипервентиляции. Возможно проведение декомпрессивной краниотомии [23].

Для борьбы со стойко высокой активностью воспаления используется иммуносупрессивная терапия. Назначают высокие дозы метилпреднизолона (инфузионная пульс-терапия 1–2 г/сут; у детей — 20–30 мг/кг/сут) или дексаметазона (10 мг одномоментно, затем — по 4 мг каждые 6 ч) в течение 3–5 дней вместе с ацикловиром (инфузии 10 мг/кг каждые 8 ч) и антибиотиками (амикацин, цефтриаксон, меропенем, ванкомицин). Затем переходят на пероральный прием преднизолона (стартовая доза 1–2 мг/кг/сут) или дексаметазона (8 мг 2 раза в день) с постепенным снижением дозы на протяжении 4–6 нед. Возможные дифференциальные диагнозы бактериального/вирусного менингита/энцефалита и злокачественных новообразований не должны быть абсолютными

противопоказаниями к назначению кортикостероидов [16, 20, 24–26]. При рефрактерных для кортикостероидов случаях, наличии противопоказаний к их введению или при вовлечении периферических нервов эффективным может быть внутривенный иммуноглобулин в течение 2–5 дней в курсовой дозе 2 г/кг. В случае неэффективности кортикостероидов и внутривенного иммуноглобулина применяется плазмаферез курсом от 3 до 10 сеансов через день. В систематическом обзоре опубликованных клинических наблюдений ОГЛЭ сообщается о применении кортикостероидов в 97% случаев, плазмафереза — в 26%, внутривенного иммуноглобулина — в 12% [16, 20, 27, 28]. При неэффективности 1-й и 2-й линий иммунотерапии проводят внутривенные инфузии циклофосфамида (600–1000 мг/м² поверхности тела или 15 мг/кг в сутки в течение 1–5 дней) или ритуксимаба (375 мг/м² поверхности тела или 1 г 1 раз в неделю на протяжении 4 нед.) [20, 28–30]. При отсутствии эффекта от применения ритуксимаба при аутоиммунных энцефалитах сообщается об успешном применении тоцилизумаба как ингибитора интерлейкина-6. В связи с этим, учитывая значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов при ОГЛЭ, предлагается использовать тоцилизумаб вместе с иммуносупрессивными препаратами при самых ранних подозрениях в отношении ОГЛЭ [27]. Повышенная клиническая настороженность и раннее выявление этого заболевания с учетом лабораторных данных и результатов нейровизуализации могут помочь своевременно применять методы контроля высокого внутричерепного давления и препараты иммуносупрессивной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zettl U.K., Stuve O., Patejdl R. Immune-mediated CNS diseases: a review on nosological classification and clinical features. *Autoimmun. Rev.* 2012;11(21619943):167e73. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.05.008>
2. Ayrignac X., Carra-Dallière C., Labauge P. Atypical inflammatory demyelinating lesions and atypical multiple sclerosis. *Revue Neurologique.* 2018;5961(6):408–486. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.007>
3. Bathla G., Policeni B. Chapter Acute Disseminated Encephalomyelitis. In.: *Neuroradiology*, Elsevier. 2019:80–96. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44549-8.00010-9>
4. Torisu H. Chapter 19. Epidemiology of Acute Disseminated Encephalomyelitis. In: *Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders*. Elsevier. 2018:143–149. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53088-0.00019-1>
5. Xiong Ch.H., Yan Y., Liao Z., Peng Sh.H., Wen H.R., Zhang Y.X., Chen Sh.-H., Li J., Chen H.-Y., Feng X.-W., Yao H.-Q., Huang L., Zhang L. Epidemiological characteristics of acute disseminated encephalomyelitis in Nanchang, China: a retrospective study. *BMC Public. Health.* 2014;14:111. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-111>
6. Cusick M.F., Libbey J.E., Fujinami R.S. Molecular Mimicry as a Mechanism of Autoimmune Disease. *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* 2012;42:102–111. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8294-7>

7. Berzero G., Cortese A., Ravaglia S., Marchioni E. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert. Rev. Neurother.* 2016;16(1):83–101. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1126510>
8. Fillipi M., Rocca M.A. Acute Disseminated Encephalomyelitis. White Matter Diseases. An Update for Neurologists. Springer Nature, 2020:109–125. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38621-4_5
9. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., Benseler S., Bien Ch.G., Cellucci T., Cortese I., Dale R.C., Gelfand J.M., Geschwind M., Glaser C.A., Honnorat J., Höftberger R., Iizuka T., Irani S.R., Lancaster E., Leypoldt F., Prüss H., Rae-Grant A., Reindl M., Rosenfeld M.R., Rostásy K., Saiz A., Venkatesan A., Vincent A., Wandering K.-P., Waters P., Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(04):391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
10. Евтушенко С.К., Скородец А.А., Скородец А.П., Евтушенко О.С. Избранные лекции по детской и общей неврологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2021:840 с. [Yevtushenko S.K., Skoromets A.A., Skoromets A.P., Yevtushenko O.S. Selected Lectures on Pediatric and General Neurology. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2021:840 s. (In Russ.)].
11. Li K., Li M., Wen L., Wang Q., Ding X., Wang J. Clinical Presentation and Outcomes of Acute Disseminated Encephalomyelitis in Adults Worldwide: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Immunol.* 2022;13:870867. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.870867>
12. Koelman D.L.H., Chahin S., Mar S.S., Venkatesan A., Horgan G.M., Yeshokumar A.K., Barreras P., Majmudar B., Klein J.P., Chitnis T., Benkeser D.C., Carone M., Mateen F.J. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients. A retrospective, multicenter US study. *Neurology.* 2016;86(22):2085–2093. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002723>
13. Massa S., Fracchiolla A., Neglia C., Argentiero A., Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. 2021;8(4):280. <https://doi.org/10.3390/children8040280>
14. Wang Y., Wang Y., Huo L., Li Q., Chen J., Wang H. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. *J. Neurol.* 2022;269(3):1071–1092. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10771-8>
15. Rubio-Guerra S., Massuet-Vilamajó A., Presas-Rodríguez S., Ramo-Tello C. Encefalitis desmielinizante multifocal catastrófica/Catastrophic demyelinating multifocal encephalitis. *Neurología (English Edition).* 2022;37(2):159–163. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.03.001>
16. Alromaihi M. Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis (AHLE): A Comprehensive Review on Causes, Symptoms, Link with COVID-19, Diagnosis, and Treatment. *BioMed. Research Int.* 2022;4:1–9. <https://doi.org/10.1155/2022/6008375>
17. Zelada-Ríos L., Pacheco-Barrios K., Galecio-Castillo M., Yamunaqué-Chunga C., Álvarez-Toledo K., Otiniano-Sifuentes R. Acute disseminated encephalomyelitis and COVID-19: a systematic synthesis of worldwide cases. *J. Neuroimmunol.* 2021;359:577674. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577674>
18. Kits A., Pantalone M.R., Illies C., Antovic A., Landtblom A.-M., Iacobaeus E. Fatal Acute Hemorrhagic Encephalomyelitis and Antiphospholipid Antibodies following SARS-CoV-2 Vaccination: A Case Report. *Vaccines.* 2022;10:2046. <https://doi.org/10.3390/vaccines10122046>
19. Закройщикова И.В., Аскарова Л.Ш., Брюхов В.В., Ануфриев П.Л., Козлова А.О., Захарова М.Н. Острый геморрагический лейкоэнцефалит Херста, вариант подострого течения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуск. 2023;123(7-2):116–121. [Zakroyshchikova I.V., Askarova L.Sh., Bryukhov V.V., Anufriev P.L., Kozlova A.O., Zakharova M.N. Acute hemorrhagic leukoencephalitis with a subacute onset. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(7-2):116–121. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123072116>
20. Grzonka P., Scholz M.C., De Marchis G.M., Tisljar K., Rüegg S., Marsch S., Fladt J., Sutter R. Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis: A Case and Systematic Review of the Literature. *Front. Neurol.* 2020;11:899. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00899>
21. Varadan B., Shankar A., Rajakumar A., Subramanian S., Sathya A.C., Hakeem A.R., Kalyanasundaram S. Acute hemorrhagic leukoencephalitis in a COVID-19 patient — a case report with literature review. *Neuroradiology.* 2021;63(5):653–661. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02667-1>
22. Haqiqi A., Samuels T.L., Lamb F.J., Moharrum T., Myers A.E. Acute haemorrhagic leukoencephalitis (Hurst Disease) in severe COVID-19 infection. *Brain Behav. Immun.* 2021;100:208. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100208>
23. Loesch-Biffar A.M., Junker A., Linn J., Thon N., Heck S., Ottomeyer C., Straube A., Pfister H.W. Case Report: Minimal Neurological Deficit of Two Adult Patients With Weston–Hurst Syndrome Due to Early Craniectomy: Case Series and Review of Literature on Craniectomy. *Front. Neurol.* 2021;12:673611. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.673611>
24. Solis W.G., Waller S.E., Harris A.K., Sugo E., Hansen M.A., Lechner-Scott J. Favourable outcome in a 33-year-old female with acute haemorrhagic leukoencephalitis. *Case Reports in Neurology.* 2017;9(1):106–113. <https://doi.org/10.1159/000472706>
25. Галиуллин Т.Р., Шарафутдинова Л.Р., Хасанова Э.Н., Закирова Э.Н., Лютов О.В., Туник В.Ф., Бахтиярова К.З. Клинический случай острого геморрагического лейкоэнцефалита. *Практическая медицина.* 2019;17(7):163–166. [Galiullin T.R., Sharaphutdinova L.R., Khasanova E.N., Zakirova E.N., Lyutov O.V., Tunik V.F., Bakhtiyarova K.Z. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: a case report. *Practical Medicine.* 2019;17(7):163–166. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-7-163-166>
26. Комарова Е.А., Котов А.С. Энцефалит Херста. Лекция с описанием клинических случаев. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна.* 2021;2(2):89–93. [Komarova E.A., Kotov A.S. Hurst's encephalitis. Lecture with a description of clinical cases. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal).* 2021;2(2):89–93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-2-89-93>
27. Waak M., Malone S., Sinclair K., Phillips G., Bandonkar S., Wienholt L., Robertson Th., Whitehead B., Trnka P., Kothur K., Dale R.C. Acute hemorrhagic leukoencephalopathy: pathological features and cerebrospinal fluid cytokine profiles. *Pediatr. Neurol.* 2019;100:92–96. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.013>
28. Pujari S.S., Kulkarni R.V., Ojha P., Gursahani R., Nadgir D., Patil S., Girish S., Bangar S., Harshe A., Mandolkar M., Joshi A., Kadam S. Acute haemorrhagic leukoencephalitis (AHLE) — our experience and a short review. *J. Neuroimmunol.* 2021;361:577751. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577751>
29. Garcia-Castellon F., Alonso-Juarez M., Paz-Gómez R., Chen Yi., Baizabal-Carvallo J.F. Acute hemorrhagic leukoencephalitis in an adult: prominent response with cyclophosphamide. *Acta Neurol. Belg.* 2023;123:1585–1588. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-02108-7>
30. Kacmaz E., Bozan G., Carman K.B., Kilic O., Arslanoglu M.O., Toprak U. et al. Rituximab treatment in acute disseminated encephalomyelitis associated with Salmonella infection. *Case Rep. Pediatr.* 2021;5570566. <https://doi.org/10.1155/2021/5570566>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

АТР1А3-АЛЬТЕРНИРУЮЩАЯ ГЕМИПЛЕГИЯ

М.П. Афанасьева, Е.Д. Белоусова, А.А. Шарков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Москва, Россия

Резюме. Альтернирующая гемиплегия (АГ) является редким и малоизученным заболеванием. АГ характеризуется ранними эпизодами гемиплегии (продолжительностью от нескольких минут до нескольких дней), нарушением двигательного, интеллектуального развития и возможным возникновением неврологического дефицита. Изучение генетической основы заболевания привело к открытию мутаций в гене АТР1А3, кодирующем альфа-3-субъединицу Na^+/K^+ -АТФазы. Важнейшими прогностическими сведениями для исследования АГ представляются генетические данные. Представлены данные по дифференциальной диагностике и лечению заболевания. Диагностику заболевания затрудняют схожесть отдельных проявлений с эпилепсией, а также отсутствие отклонений при нейровизуализации. Настоящая статья представляет собой попытку обобщить мировой научно-практический опыт и определить актуальные направления исследований АГ.

Ключевые слова: альтернирующая гемиплегия, дети, диагностика, лечение, АТР1А3

Для цитирования: Афанасьева М.П., Белоусова Е.Д., Шарков А.А. АТР1А3-альтернирующая гемиплегия. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):19–24. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-19-24

Для корреспонденции: Афанасьева М.П., e-mail: afanaseva@pedklin.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах:

Афанасьева М.П., e-mail: afanaseva@pedklin.ru

Белоусова Е.Д., e-mail: ebelousova@pedklin.ru

Шарков А.А., e-mail: A.sharkov@pedklin.ru

АТР1А3-ALTERNATING HEMIPLEGIA

M.P. Afanasyeva, E.D. Belousova, A.A. Sharkov

Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishev of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Moscow, Russia

Abstract. Alternating hemiplegia (AH) is a rare and little researched disease. AH is characterized with early episodes of hemiplegia (from a few minutes to a few days), abnormal movements and cognition, and probable development of neurological deficiency. Studies of genetic basis have led to discovery of mutations in gen АТР1А3, which codes alfa-3 subunit of Na^+/K^+ -ATPase. For research, genetic data are considered most important prognostic information. Its diagnostics is difficult due to similarity of some symptoms to epilepsy and absence of deviations at neuro-visualisation. This article is an attempt to generalize world scientific experience and to determine most important research directions.

Key words: alternating hemiplegia, children, treatment, АТР1А3

For citation: Afanasyeva M.P., Belousova E.D., Sharkov A.A. АТР1А3-alternating hemiplegia. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):19–24. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-19-24

For correspondence: Afanasyeva M.P., e-mail: afanaseva@pedklin.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Afanasyeva M.P., e-mail: afanaseva@pedklin.ru

Belousova E.D., e-mail: ebelousova@pedklin.ru

Sharkov A.A., e-mail: A.sharkov@pedklin.ru

Received 23.05.2023

Accepted 05.12.2023

Альтернирующая гемиплегия (АГ) — редкое состояние с разнообразной клинической симптоматикой и генетической гетерогенностью. Имеющиеся данные об АГ многочисленны, но фрагментарны, поэтому представляется важным их систематизация и изложение современных представлений об этом

расстройстве. В настоящее время принято считать, что АГ детского возраста — тяжелое расстройство, дебют которого наблюдается до 1,5 года. Диагностические признаки включают преходящие эпизоды гемиплегии (с чередующимися сторонами) или тетрапареза с нистагмом, непроизвольными движениями,

включая лицеую дискинезию, дистонию и атетоз, а также автономные нарушения, окулярную апраксию, дизартрию, эпилептические приступы и интеллектуальные нарушения [1–3].

Историческая справка. На протяжении многих лет клиницисты сталкивались с целым рядом проявлений АГ, но никогда не соотносили их с определенным синдромом. Их причиной считалась осложненная мигрень детского возраста [4]. Впервые научные наблюдения АГ были проведены в 1971 г. S. Verret и J. Steele [5]. Они сообщили о 8 пациентах с АГ и осложненной мигренью, которая дебютировала в младенческом возрасте, при этом только у 3 описанных ими пациентов наблюдались классические признаки и симптомы заболевания. Позднее в 1979 г. J. Dittrich и соавт. [6] описали ранее неизвестные клинические проявления АГ — глазные и дистонические. Впоследствии в 1995 г. J. Aicardi [7], K. Silver и F. Andermann [8], L. Fusco и F. Vigevaro [9] обобщили клинический и научный опыт по АГ и дали четкое и обширное описание симптомов и признаков. В 1995 г. J. Aicardi и соавт. на основании анализа данных о 75 пациентах предложили научные критерии диагностики заболевания [7]. Дальнейшая хотя и незначительная корректировка обозначенных критериев была произведена в Японии благодаря наблюдениям N. Sakuragawa [10] и описаниям M. Mikati [11].

В 2012 г. два независимых исследовательских коллектива — Международный консорциум [12] и немецкие исследователи — выявили гетерозиготные мутации *de novo* в гене ATR1A3, посчитав их причиной АГ [1]. Японские ученые повторили исследование и подтвердили его результаты [13], предоставив дополнительные доказательства, что мутация ATR1A3 вызывает АГ.

Распространенность АГ оценивается как 1 случай на 1 000 000 живых новорожденных [3]. Однако, истинная частота может быть выше, поскольку это расстройство нередко неправильно диагностируется из-за недостаточной осведомленности о нем и вариабельности клинических признаков [2].

Генетические данные. В электронной базе данных «Менделевское наследование у человека» (OMIM) описаны две формы АГ: альтернирующая гемиплегия типа 1, ассоциированная с геном ATR1A2, и альтернирующая гемиплегия типа 2 — с геном ATR1A3. В более чем 75% случаях встречаются патогенные варианты в гене ATR1A3, обсуждению которых посвящен данный обзор.

АГ является спорадическим заболеванием. Пенетрантность пока еще не определена, большинство патогенных вариантов ATR1A3, о которых сообщалось к настоящему времени, возникли *de novo*. Крупные когортные исследования, проведенные в различных популяциях (европейских, североамериканских и китайских), показали, что три варианта составляют около 60% всех случаев [14–16]. В частности, в варианте p.Asp801Asn было обнаружено, что он вызывает 30–43% всех случаев, p.Glu815Lys ответственен за 16–35% случаев, а p.Gly947Arg составляет 8–15%.

Расположение мутаций ATR1A3 вдоль кодирующей последовательности показывают корреляцию генотипа с фенотипом клинического спектра ATR1A3. Только специфическое расположение вариантов преимущественно вблизи трансмембранных доменов приводят к АГ [17]. Три повторяющиеся миссенс-мутации составляют 60% всех случаев АГ. 15% случаев АГ не имеют идентифицированной мутации, но соответствуют клиническим критериям.

В 2015 г. E. Panagiotakaki и соавт. [15] представили клинические данные большой когорты из 155 пациентов. Авторами был проведен глубокий анализ и предпринята попытка дискретной корреляции генотипа с фенотипом [15]. Мутации ATR1A3 были обнаружены у 85% пациентов, оставшиеся 15% пациентов соответствовали клиническим критериям АГ без молекулярно-генетического подтверждения. Это исследование также подтвердило относительную частоту трех наиболее распространенных аминокислотных замен: p.Asp801Asn, p.Glu815Lys и p.Gly947Arg. Из них Glu815Lys была связана с более тяжелым фенотипом с лекарственно устойчивой эпилепсией, глубокой умственной отсталостью и тяжелой мышечной дистонией. p.Asp801Asn ассоциируется с более мягким фенотипом и с более поздним началом пароксизмальных проявлений, менее частыми пароксизмами параличей. У большинства пациентов наблюдалась умеренная умственная отсталость с более высокой представленностью поведенческих нарушений. p.Gly947Arg коррелировала с положительным прогрессом. Дебют пароксизмального события был самым поздним по сравнению с двумя другими аминокислотными заменами, более того, о тяжелой умственной отсталости в данном исследовании не сообщалось. Три вышеописанные замены демонстрировали следующий градиент тяжести симптомов: p.Glu815Lys > p.Asp801Asn > p.Gly947Arg.

Патогенез АГ. Патогенные варианты гена ATR1A3 вызывают изменение функции АТФ-зависимого Na/K-насоса, который поддерживает состояние покоя клетки и функционирует как преобразователь сигнала. Дисфункция насоса может увеличить содержание внутриклеточного кальция из-за последующей инактивации обмена Na/Ca или неправильного открытия вольтаж-зависимого кальциевого канала. Накопление кальция впоследствии может вызывать лизис клеток (феномен эксайтотоксичности), что может объяснять прогрессирующий характер неврологического дефицита. Кроме того, дисфункциональный Na/K-насос может ингибировать чувствительные к АТФ-K⁺-каналы и генерировать возбуждение клетки. Недавние исследования также предполагают аномальную физиологию нейрональных сетей, со значительным нарушением деятельности ГАМКергических интернейронов, что может объяснить появление эпилептических приступов [18].

Клиническая картина. Наблюдательные исследования специалистов разных стран показывают, что АГ характеризуется широким спектром клинических

симптомов, разнообразных по своим сочетаниям и тяжести проявлений. Триггерными факторами, в частности, являются условия окружающей среды, такие как экстремальные температуры или запахи (продукты питания, ароматизаторы), воздействие воды, физическая активность (упражнения, качание), освещение (солнечный свет, люминесцентные лампы), продукты питания (шоколад, пищевые красители), эмоциональные реакции (тревога, стресс, испуг), усталость, лекарственные средства [19, 20]. В 2007 г. G. Incorriga и соавт. [20] описали монозиготных близнецов, которые предъявляли жалобы на рефлекторные приступы, возникавшие до 3-летнего возраста каждый раз, когда они погружались в ванну с теплой водой или когда горячая вода разбрызгивалась по телу. Приступы проявлялись раздражительностью, неспровоцированной улыбкой, отклонением головы и вызванным гипертонусом, отклонением рук в одну сторону, продолжавшимися от нескольких секунд до 3–4 мин. Эти состояния прекращались после плача. Также наблюдались гортанные звуки и шумное дыхание. Через 30 мес. у обоих близнецов появились типичные признаки АГ с многочисленными спонтанными эпизодами дистонических движений конечностей преимущественно с правой стороны вместе с атаксией, отклонением глаз и автономными нарушениями [20].

Пароксизмальные эпизоды имеют раннее начало — обычно в первые месяцы жизни. Наиболее частыми начальными клиническими проявлениями АГ являются тонические или дистонические атаки, глазодвигательные нарушения, обычно вызываемые триггерными факторами. Пароксизмальные дистонические эпизоды зачастую односторонние, проявляются разгибанием одной конечности. Глазодвигательные нарушения проявляются нистагмом одного глаза, который может возникать как изолированно, так и в сочетании с дистоническими двигательными проявлениями, хореоатетозным гиперкинезом [7]. В классических вариантах [10, 11, 19] эпизоды гемиплегии вначале легкие, но затем постепенно приобретают более выраженное и типичное клиническое проявление. Гемиплегия может начаться внезапно или прогрессировать в течение нескольких минут и затрагивать одну половину тела, реже возникать билатерально. Приступы возникают с переменной частотой и могут длиться от нескольких минут до нескольких дней, даже недель. При этом сознание во время приступа сохраняется, и ребенок может становиться раздражительным и капризным. Руки вовлекаются больше, чем ноги. Во время текущего приступа гемиплегия может переходить с одной стороны на другую.

J. Jasien и соавт. [21] оценили нейропсихологические изменения у 25 пациентов с АГ и обнаружили значительные нарушения когнитивных функций — экспрессивной и импрессивной речи, внимания, а также поведенческие расстройства: у 10 больных наблюдался синдром гиперактивности и дефицита внимания, у 7 — деструктивное поведение, у 3 отмечалось тревожное расстройство, 8 из 25 испытуемых

продемонстрировали плохую память, низкую успеваемость. По данным наблюдения К. Silver и соавт. [22], интеллектуальное развитие было нормальным у 4 из 25 пациентов (16%), пограничным у 3 (12%) и нарушенным у 18 (72%), из которых у 6 (24%) были легкие, у 10 (40%) умеренные и у 2 (8%) тяжелые интеллектуальные нарушения.

Эпилептические приступы редко наблюдаются при первых клинических проявлениях АГ, но с течением времени они развиваются примерно в 50% случаев [18, 23]. В исследовании К. Silver и F. Andermann [22] эпилептические приступы были зарегистрированы у 5 из 10 пациентов, у одного из которых был эпилептический статус.

Среди 44 из 103 (43%) пациентов с АГ, наблюдавшихся Sweney и соавт. [24], эпилептические приступы были генерализованными, тоническими или тонико-клоническими, а средний возраст появления эпилепсии составлял около 6 лет. У 10 детей (23%) больше не наблюдалось эпилептические пароксизмы, прекращались по достижении возраста 10 лет или старше.

У детей с АГ часто наблюдается задержка двигательного развития, в том числе позднее появление самостоятельной ходьбы. М. Burgeous и соавт. [23] сообщили, что начало самостоятельной ходьбы у 24 пациентов было достигнуто в среднем в возрасте 3 лет 6 мес. Другое исследование, проведенное М. Masoud и соавт. [25] у 23 пациентов с АГ, было посвящено анализу общей моторики, двигательного контроля верхних конечностей, моторного компонента речи. Речевой дефект был более выражен, чем двигательные нарушения. Хореоатетоз различной степени интенсивности, а также статическая атаксия наблюдались во всех случаях, о которых сообщили J. Aicardi и соавт. [7]. По данным М. Mikati и соавт. [11], хореоатетоз наблюдался у 22 из 44 случаев (50%), атаксия — у 30 (68%) и дизартрия — у 29 (68%). По данным А. Mikati и соавт. [11], мигрень у ближайших членов семьи имела у 11 из 44 (25%) пациентов.

Отмечен положительный эффект сна при АГ, а именно купирование гемиплегического пароксизма [7, 23], сообщалось также о нарушениях сна. В исследовании S. Kansagra и соавт. [26] у 20 из 22 пациентов с АГ было выявлено по крайней мере одно проявление нарушения сна: у 6 из них имелся синдром обструктивного апноэ во сне, 16 пациентов испытывали трудности с засыпанием и поддержанием сна.

Диагностика. В настоящее время диагноз устанавливается клинически, по критериям J. Aicardi и соавт. [7]: появление признаков заболевания до 18-месячного возраста; повторяющиеся приступы гемиплегии, затрагивающие одну или обе стороны; пароксизмальные приступы глазодвигательных нарушений (нистагм); тонические или дистонические приступы, одышка и автономные расстройства, которые возникают во время приступов гемиплегии или изолированно; эпизоды двусторонней гемиплегии, возникающие во время приступов, которые

начинаются с одной стороны; разрешение симптомов во время сна с частыми рецидивами после пробуждения; постоянные нарушения в виде задержки психического развития, когнитивных нарушений; двигательные проявления — хореоатетоз, дистония, атаксия.

Несмотря на возможность постановки диагноза клинически, он требует генетического подтверждения. Молекулярно-генетический анализ проводится у пробанда с клиническими признаками АГ и/или при идентификации гетерозиготного патогенного варианта (в соответствии с рекомендациями по интерпретации вариантов ACMG) в гене *ATP1A3* с помощью генетического тестирования: секвенирование одного гена, использование высокопроизводительного секвенирования (NGS) в виде панели генов, полного экзомного или геномного секвенирования.

Учитывая раннее начало и разнообразные неврологические симптомы у пораженных младенцев и детей младшего возраста, дифференциальный диагноз АГ чрезвычайно широк.

Дифференциальный диагноз. Необходимо исключить прогрессирующие заболевания. Это особенно затруднительно у маленьких детей, когда клинические проявления являются неполными. Следует исключить ангиопатию мoya, митохондриальные заболевания — синдром Кернса–Сейра, митохондриальную энцефаломиопатию, лактоацидоз, синдром дефицита транспортера глюкозы типа 1 и синдром MELAS [27]. Клиническая дифференциация АГ должна включать гемиплегическую мигрень, вызываемую мутациями в трех основных генах *CACNA1A* (семейная гемиплегическая мигрень типа 1), *ATP1A2* (семейная гемиплегическая мигрень типа 2) и *SCN1A* (семейная гемиплегическая мигрень типа 3). Люди с семейной гемиплегической мигренью испытывают мышечную слабость на одной стороне тела непосредственно перед или во время мигренозных головных болей, при этом степень слабости может варьировать от легкой до тяжелой [28]. Другим расстройством, существенно отличающимся от классической АГ и заслуживающим внимания в дифференциальной диагностике, является доброкачественная ночная альтернирующая гемиплегия детства. Как правило, приступы при этом заболевании возникают во время сна, и им предшествует плач. Пациенты находятся в сознании, могут быть возбуждены, при этом отсутствуют дистонические движения конечностей и аномальные движения глаз. Также можно упомянуть гиперкинетическое двигательное расстройство, связанное с мутацией в гене *ADCY5* (аденилциклаза-5). Дискинезия *ADCY5* включает спектр гиперкинетических расстройств: хорею, миоклонус и/или дистонию часто с пароксизмальными обострениями, миокимиями в лице, как правило, периорбитальные и периоральные. Эта форма дискинезии, которая может возникать во время сна. Ее триггерными факторами являются эмоциональный стресс, интеркуррентное заболевание, чихание или употребление кофеина [29]. Отсутствие

межприступной дискинезии отличает АГ от дискинезии, связанной с *ADCY5* [30].

Лечение. Поскольку патогенез заболевания до конца не изучен, то возможности медикаментозного лечения крайне ограничены. В настоящее время терапию следует рассматривать в двух разновидностях: неотложной и базовой. Целью неотложной терапии является предотвращение и прекращение приступов путем индукции сна, которая часто блокирует их [36]. Для этой цели используются мелатонин, хлоралгидрат, фенобарбитал, димедрол.

Препараты бензодиазепиновой группы. Поскольку глутаматергический/ГАМКергический дисбаланс может быть причиной приступов при АГ, бензодиазепины могут применяться как при эпилептических, так и неэпилептических приступах [31]. Применяются различные препараты: диазепам, мидазолам, клоназепам и лоразепам. Превосходство одного типа бензодиазепаина над другими не изучено. Буккальный мидазолам оказался эффективным у всех пяти пациентов, у которых он применялся тогда, как клоназепам был эффективен только у одного из трех пациентов [31].

Основной базовой терапией АГ является блокатор кальциевых каналов флунаризин. Он показал некоторую эффективность в снижении тяжести, интенсивности и/или продолжительности паралитических эпизодов. Но по данным зарубежных авторов, а также отечественных исследователей, флунаризин не является эффективным средством лечения во всех случаях, и роль этого лекарственного средства в изменении течения заболевания, и особенно динамики когнитивных функций, остается неопределенной [32]. Флунаризин применяется в дозе 5–20 мг/сут. По данным международного реестра АГ, созданного Фондом альтернирующей гемиплегии у детей (Alternating Hemiplegia of Childhood Foundation), из 80 пациентов, принимавших флунаризин, у 48 наблюдалось улучшение по длительности и тяжести дистонии или гемиплегии в приступах. М. Sasaki и соавт. [33] сообщили о 28 японских пациентах с АГ, которые получали лечение флунаризином. 18 пациентов ответили положительно, причем у 7 наблюдалось снижение более чем на 50% продолжительности или тяжести приступов, у 5 наблюдалось снижение частоты, а у 6 наблюдалось утяжеление приступов после прекращения приема флунаризина. В группе, чувствительной к флунаризину, наблюдалось долгосрочное улучшение психического статуса. В. Neville и соавт. [34] проанализировали 230 пациентов с АГ, среди них более 50% пациентов отреагировали на флунаризин уменьшением продолжительности и тяжести приступов, примерно у одной четверти снизилась их частота [19].

Кетогенная диета. Помимо медикаментозной терапии в лечении АГ применяется кетогенная диета. В отдельных сообщениях описан ее потенциальный положительный эффект [35, 36]. Предполагается влияние кетогенной диеты на транзиторный гипометаболизм глюкозы при АГ в качестве потенциального механизма действия. Уменьшение симптомов АГ

во время сна может быть связано с низкой метаболической потребностью в глюкозе во время сна [31]. Дополнительным преимуществом кетогенной диеты является ее известный положительный эффект при рефрактерной эпилепсии, которая встречается примерно у половины пациентов с АГ [31].

Пероральная АТФ. Аденозин-5'-трифосфат обладает сосудорасширяющим действием. Он может повышать мышечную силу и физическую работоспособность и, как предполагалось ранее, улучшать симптомы альтернирующей гемиплегии. Лечение аденозин-5'-трифосфатом коррелирует с заметным облегчением чередующихся эпизодов гемиплегии в детстве и улучшением психомоторного развития. Максимальная доза перорального введения АТФ достигала 25 мг/кг в сутки. Терапия аденозин-5'-трифосфатом хорошо переносится [31]. Дозозависимое снижение частоты, продолжительности и тяжести эпизодов гемиплегии было отмечено в течение одного года наблюдения, когда авторы увеличили пероральную дозу АТФ с 2 мг/кг/сут до 25 мг/кг/сут [19]. Отдельные авторы упоминают и другие: топирамат и амантадин, хотя отмечается их крайне низкая эффективность — М. Sweney и соавт. сообщают только об одном пациенте из 16, получавших топирамат [24], у которого наблюдалось улучшение. К. Sone и соавт. [36] представили данные о двух пациентах с АГ, у которых наблюдалось снижение частоты и продолжительности пароксизмальных эпизодов при лечении амантадином [31]. В зарубежной литературе также описаны единичные случаи положительного эффекта глюкокортикоидов и мексантина [19].

Заключение. Возможность генетического подтверждения заболевания открывает новые перспективы и новые области исследований, в том числе клинических и эпидемиологических, а, возможно, и терапевтических. На сегодняшний день представляется возможным прогноз заболевания на основе генетических данных. Опираясь на имеющиеся данные, можно определить направления дальнейших исследований: 1) генетическое; 2) поиск патогенетической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Capuano A., Garone G., Tiralongo G., Graziola F. Alternating Hemiplegia of Childhood: Understanding the Genotype-Phenotype Relationship of ATP1A3 Variations. *Appl Clin Genet*. 2020;13:71–81. doi: 10.2147/TACG.S210325 PMID: 32280259; PMCID: PMC7125306.
2. Gergont A., Kaciński M. Alternating hemiplegia of childhood: new diagnostic options. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(2):130–5. doi: 10.1016/j.pjnns.2013.05.003 Epub 2014 Feb 15. PMID: 24821639.
3. Brashear A., Swadner K.J., Cook J.F., Swoboda K.J., Ozelius L. *ATP1A3*-Related Neurologic Disorders. 2008 Feb 7 [updated 2018 Feb 22]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301294.

4. Pavone P., Pappalardo X.G., Ruggieri M., Falsaperla R., Parano E. Alternating hemiplegia of childhood: a distinct clinical entity and ATP1A3-related disorders: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(31):e29413. doi: 10.1097/MD.00000000000029413 PMID: 35945798; PMCID: PMC9351909.
5. Verret S., Steele J.C. Alternating hemiplegia in childhood: a report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. *Pediatrics*. 1971;47(4):675–80. PMID: 5089756.
6. Dittrich J., Havlová M., Nevšimalová S. Paroxysmal hemipareses in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 1979;21:800–7.
7. Aicardi J., Bourgeois M., Goutieres F. Alternating hemiplegia of childhood: clinical findings and diagnostic criteria. In: Andermann F., Aicardi J., Vigeveno F., eds. *Alternating Hemiplegia of Childhood*. New York: Raven Press; 1995:3–18.
8. Silver K., Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: the natural history of the disorder in a group of 10 patients. In: Andermann F., Aicardi J., Vigeveno F., eds. *Alternating Hemiplegia of Childhood*. New York: Raven Press; 1995:3–18.
9. Fusco L., Vigeveno F. Alternating hemiplegia of childhood: clinical findings during attacks. In: Andermann F., Aicardi J., Vigeveno F., eds. *Alternating Hemiplegia of Childhood*. New York: Raven Press; 1995:3–18.
10. Sakuragawa N. Alternating hemiplegia in childhood: 23 cases in Japan. *Brain Dev*. 1992;14:283–8.
11. Mikati M.A., Kramer U., Zupanc M.L., Shanahan R.J. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol*. 2000;23(2):134–41. doi: 10.1016/S0887-8994(00)00157-0 PMID: 11020638.
12. Heinzen E.L., Swoboda K.J., Hitomi Y., Gurrieri F., Nicole S., de Vries B., Tiziano F.D., Fontaine B., Walley N.M., Heavin S., Panagiotakaki E.; European Alternating Hemiplegia of Childhood (AHC) Genetics Consortium; Biobanca e Registro Clinico per l'Emiplegia Alternante (I.B.AHC) Consortium; European Network for Research on Alternating Hemiplegia (ENRAH) for Small and Medium-sized Enterprises (SMEs) Consortium; Fiori S., Abiusi E., Di Pietro L., Sweney M.T., Newcob T.M., Viollet L., Huff C., Jorde L.B., Reyna S.P., Murphy K.J., Shianna K.V., Gumbs C.E., Little L., Silver K., Ptáček L.J., Haan J., Ferrari M.D., Bye A.M., Herkes G.K., Whitelaw C.M., Webb D., Lynch B.J., Uldall P., King M.D., Scheffer I.E., Neri G., Arzimanoglou A., van den Maagdenberg A.M., Sisodiya S.M., Mikati M.A., Goldstein D.B. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet*. 2012;44(9):1030–4. doi: 10.1038/ng.2358 Epub 2012 Jul 29. PMID: 22842232; PMCID: PMC3442240.
13. Ishii A., Saito Y., Mitsui J., Ishiura H., Yoshimura J., Arai H., Yamashita S., Kimura S., Oguni H., Morishita S., Tsuji S., Sasaki M., Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. *PLoS One*. 2013;8(2):e56120. doi: 10.1371/journal.pone.0056120 Epub 2013 Feb 8. PMID: 23409136; PMCID: PMC3568031.
14. Viollet L., Glusman G., Murphy K.J., Newcomb T.M., Reyna S.P., Sweney M., Nelson B., Andermann F., Andermann E., Acsadi G., Barbano R.L., Brown C., Brunkow M.E., Chugani H.T., Cheyette S.R., Collins A., DeBrosse S.D., Galas D., Friedman J., Hood L., Huff C., Jorde L.B., King M.D., LaSalle B., Leventer R.J., Lewelt A.J., Massart M.B., Mérida M.R. 2nd, Ptáček L.J., Roach J.C., Rust R.S., Renault F., Sanger T.D., Sotero de Menezes M.A., Tennyson R., Uldall P., Zhang Y., Zupanc M., Xin W., Silver K., Swoboda K.J. Alternating Hemiplegia of Childhood: Retrospective Genetic Study and Genotype-Phenotype Correlations in 187 Subjects from the US AHCF Registry. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127045. doi: 10.1371/journal.pone.0127045 Erratum in: *PLoS One*. 2015;10(8):e0137370. PMID: 25996915; PMCID: PMC4440742.
15. Panagiotakaki E., De Grandis E., Stagnaro M., Heinzen E.L., Fons C., Sisodiya S., de Vries B., Goubau C., Weckhuysen S., Kemlink D., Scheffer I., Lesca G., Rabilloud M., Klich A.,

- Ramirez-Camacho A., Ulate-Campos A., Campistol J., Giannotta M., Moutard M.L., Doummar D., Hubsch-Bonneaud C., Jaffer F., Cross H., Gurrieri F., Tiziano D., Nevsimalova S., Nicole S., Neville B., van den Maagdenberg A.M., Mikati M., Goldstein D.B., Vavassori R., Arzimanoglou A.; Italian IBAHC Consortium; French AHC Consortium; International AHC Consortium. Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood—a study of 155 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:123. doi: 10.1186/s13023-015-0335-5 PMID: 26410222; PMCID: PMC4583741.
16. Yang X., Gao H., Zhang J., Xu X., Liu X., Wu X., Wei L., Zhang Y. ATP1A3 mutations and genotype-phenotype correlation of alternating hemiplegia of childhood in Chinese patients. *PLoS One.* 2014;9(5):e97274. doi: 10.1371/journal.pone.0097274 PMID: 24842602; PMCID: PMC4026576.
17. Rosewich H., Ohlenbusch A., Huppke P., Schlotawa L., Bathmann M., Carrilho I., Fiori S., Lourenço C.M., Sawyer S., Steinfeld R., Gärtner J., Brockmann K. The expanding clinical and genetic spectrum of ATP1A3-related disorders. *Neurology.* 2014;82(11):945–55. doi: 10.1212/WNL.0000000000000212 Epub 2014 Feb 12. PMID: 24523486.
18. Samanta D. Management of Alternating Hemiplegia of Childhood: A Review. *Pediatr Neurol.* 2020;103:12–20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.003 Epub 2019 Nov 1. PMID: 31836335.
19. Incorpora G., Pavone P., Polizzi A., Cocuzza M., Privitera M., Pavone L., Ruggieri M. An 11-year follow-up study of neonatal-onset, bath-induced alternating hemiplegia of childhood in twins. *J Child Neurol.* 2012;27(5):657–62. doi: 10.1177/0883073811436249 Epub 2012 Feb 28. PMID: 22378663.
20. Incorpora G., Pavone P., Ruggieri M., Cocuzza M., Mazzone L., Parano E., Privitera M. Neonatal onset of hot water reflex seizures in monozygotic twins subsequently manifesting episodes of alternating hemiplegia. *Epilepsy Res.* 2008;78(2-3):225–31. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.08.003 Epub 2007 Dec 21. PMID: 18160259.
21. Jasien J.M., Bonner M., D'alli R., Prange L., Mclean M., Sachdev M., Uchitel J., Ricano J., Smith B., Mikati M.A. Cognitive, adaptive, and behavioral profiles and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(5):547–554. doi: 10.1111/dmcn.14077 Epub 2018 Oct 26. PMID: 30362107.
22. Silver K., Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: the natural history of the disorder in a group of 10 patients. In: Andermann F., Aicardi J., Vigeveno F., eds. *Alternating Hemiplegia of Childhood.* New York: Raven Press; 1995:3–18.
23. Burgeous M. Alternating hemiplegia of childhood. A report of 29 cases and a review of the literature. In: Arzimanoglou A., Goutiures F. *Trends in Child Neurology.* John Libbey Eurotext; 1996:163–8.
24. Sweney M.T., Silver K., Gerard-Blanluet M., Pedespan J.M., Renault F., Arzimanoglou A., Schlesinger-Massart M., Lewelt A.J., Reyna S.P., Swoboda K.J. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics.* 2009;123(3):e534–41. doi: 10.1542/peds.2008-2027 PMID: 19254988.
25. Masoud M., Gordon K., Hall A., Jasien J., Lardinois K., Uchitel J., Mclean M., Prange L., Wuchich J., Mikati M.A. Motor function domains in alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(8):822–828. doi: 10.1111/dmcn.13443. Epub 2017 May 25. PMID: 28543714.
26. Kansagra S., Ghusayni R., Kherallah B., Gunduz T., McLean M., Prange L., Kravitz R.M., Mikati M.A. Polysomnography Findings and Sleep Disorders in Children With Alternating Hemiplegia of Childhood. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(1):65–70. doi: 10.5664/jcsm.7572 PMID: 30621840; PMCID: PMC6329557.
27. Hisama F.M., Friedman J., Raskind W.H., Bird T.D. ADCY5 Dyskinesia. 2014 Dec 18 [updated 2020 Jul 30]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 25521004
28. Vijiaratnam N., Bhatia K.P., Lang A.E., Raskind W.H., Espay A.J. ADCY5-Related Dyskinesia: Improving Clinical Detection of an Evolving Disorder. *Mov Disord Clin Pract.* 2019;6(7):512–520. doi: 10.1002/mdc3.12816. PMID: 31538084; PMCID: PMC6749814
29. Giannotta M., Vavassori M.R., Veneselli E.; I.B.AHC Consortium, De Grandis E. Alternating Hemiplegia of Childhood: Pharmacological treatment of 30 Italian patients. *Brain Dev.* 2017;39(6):521–528. doi: 10.1016/j.braindev.2017.02.001 Epub 2017 Feb 27. PMID: 28249736.
30. Ulate-Campos A., Fons C., Artuch R., Castejón E., Martorell L., Ozelius L., Pascual J., Campistol J. Alternating hemiplegia of childhood with a de novo mutation in ATP1A3 and changes in SLC2A1 responsive to a ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2014;50(4):377–9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.017 Epub 2013 Dec 4. PMID: 24491413.
31. Samanta D. Management of Alternating Hemiplegia of Childhood: A Review. *Pediatr Neurol.* 2020;103:12–20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.003 Epub 2019 Nov 1. PMID: 31836335.
32. Tanner G.R., Lutas A., Martinez-François J.R., Yellen G. Single K ATP channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons. *J Neurosci.* 2011;31(23):8689–96. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5951-10.2011 PMID: 21653873; PMCID: PMC3133530.
33. Sasaki M., Sakuragawa N., Osawa M. Long-term effect of flunarizine on patients with alternating hemiplegia of childhood in Japan. *Brain Dev.* 2001;23(5):303–5. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00229-7 PMID: 11504600.
34. Neville B.G., Ninan M. The treatment and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(10):777–80. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00777.x PMID: 17880649.
35. Ju J., Hirose S., Shi X.Y., Ishii A., Hu L.Y., Zou L.P. Treatment with Oral ATP decreases alternating hemiplegia of childhood with de novo ATP1A3 Mutation. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):55. doi: 10.1186/s13023-016-0438-7 PMID: 27146299; PMCID: PMC4855770.
36. Sone K., Oguni H., Katsumori H., Funatsuka M., Tanaka T., Osawa M. Successful trial of amantadine hydrochloride for two patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics.* 2000;31(06):307–9.

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

А.Ю. Полушин¹, Е.И. Лопатина¹, А.А. Цынченко¹, Ю.Р. Залялов¹, Я.Б. Скиба¹, А.В. Шегурова¹, Н.А. Тотолян¹, А.Д. Кулагин¹, Т.И. Ионова², Т.П. Никитина², Н.М. Порфирьева³, А.А. Скоромец¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

³Международный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС). Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) — наиболее эффективный метод лечения РС, оказывающий положительное влияние на качество жизни пациентов и торможение прогрессирования инвалидизации.

Цель исследования — проанализировать динамику качества жизни у пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации ВИСТ-АТГСК в группах с разной клинической эффективностью метода.

Материал и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование включены пациенты с РС ($n = 21$, средний возраст $35,5 \pm 6,2$ (28–50) года; мужчины/женщины — 11/10; ремиттирующий РС (РРС) $n = 16$, вторично-прогрессирующий (ВПРС) $n = 4$, первично-прогрессирующий (ППРС) $n = 1$), которым проводили ВИСТ-АТГСК в соответствии с протоколом клинической апробации (режим кондиционирования циклофосфамид-ритуксимаб). Оценку качества жизни (SF-36, FAMS, CSP-MS42, HADS) и степени инвалидизации у всех пациентов проводили до и через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК.

Результаты. Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК более чем у 50% пациентов наблюдали клинически значимое улучшение качества жизни по шкалам жизнеспособности и социального функционирования опросника SF-36, а также по шкалам общего благополучия и дополнительных проблем опросника FAMS. У 57% пациентов имелось значимое улучшение по общему баллу FAMS. По данным опросника CSP-MS42 выявлено уменьшение слабости ($p < 0,05$), чувства постоянной усталости и быстрой утомляемости при нагрузках. После трансплантации установили незначительное уменьшение тревоги ($p = 0,91$) и значимое уменьшение депрессии ($p = 0,011$).

Заключение. При анализе в группах пациентов с разной клинической эффективностью ВИСТ-АТГСК установлена ожидаемая динамика: у пациентов с клиническим улучшением имело место улучшение качества жизни по большинству показателей; у пациентов со стабилизацией большинства показателей качества жизни были сходными до и после ВИСТ-АТГСК; при клиническом ухудшении после ВИСТ-АТГСК показатели качества жизни ухудшались. Эти данные указывают на целесообразность дальнейшей оптимизации критериев отбора пациентов и различных этапов процедуры ВИСТ-АТГСК с целью получения оптимальных клинических результатов и, соответственно, улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: высокодозная иммуносупрессивная терапия, рассеянный склероз, гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация, качество жизни, апробация

Для цитирования: Полушин А.Ю., Лопатина Е.И., Цынченко А.А., Залялов Ю.Р., Скиба Я.Б., Шегурова А.В., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Ионова Т.И., Никитина Т.П., Порфирьева Н.М., Скоромец А.А. Качество жизни больных рассеянным склерозом после высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):25–35. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-25-35

Для корреспонденции: Полушин А.Ю., e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Полушин А.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Лопатина Е.И., <https://orcid.org/0000-0003-1647-1213>

Цынченко А.А., <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>

Залялов Ю.Р., <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>

Скиба Я.Б., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>

Шегурова А.В., <https://orcid.org/0009-0005-7117-0087>

Тотолян Н.А., <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Кулагин А.Д., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4>

Ионова Т.И., <https://orcid.org/0000-0002-9431-5286>
Никитина Т.П., <https://orcid.org/0000-0002-8279-8129>
Порфирьева Н.М., <https://orcid.org/0000-0003-3329-2743>
Скоромец А.А., <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AFTER HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

A.Yu. Polushin¹, E.I. Lopatina¹, A.A. Tsynchenko¹, Yu.R. Zalyalov¹, I.B. Skiba¹, A.V. Shegurova¹, N.A. Totolyan¹, A.D. Kulagin¹, T.I. Ionova², T.P. Nikitina², N.M. Porfirieva³, A.A. Skoromets¹

¹Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia

³Multinational Center for Quality of Life Research, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune and neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS). High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT–AHSCT) is the most effective method of treating MS, which has a positive effect on the quality of life of patients and inhibition of the progression of disability.

The aim of the study was to analyze the dynamics of quality of life in patients with MS who underwent the HDIT–AHSCT method in groups with different clinical efficacy of this method.

Material and methods. The single-center observational study included patients with MS ($n = 21$, mean age 35.5 ± 6.2 (28–50) years; men/women — 11/10; remitting MS (RMS) $n = 16$, secondary-progressive (SPMS) $n = 4$, primary-progressive (PPMS) $n = 1$), after HDIT–AHSCT (cyclophosphamide-rituximab conditioning regimen). Assessment of the quality of life (SF-36, FAMS, CSP-MS42, HADS) and the degree of disability in all patients was carried out before and 12 months after HDIT–AHSCT.

Results. 12 months after HDIT–AHSCT, more than 50% of patients showed significant improvement in quality of life according to the scales of viability and social functioning of the SF-36 questionnaire, as well as according to the scales of general well-being and additional problems of the FAMS questionnaire. 57% of patients had a significant improvement in the overall FAMS score. According to the CSP-MS42 questionnaire, a decrease in weakness ($p < 0.05$), feelings of constant fatigue and rapid fatigue during exercise was revealed. After transplantation, there was a slight decrease in anxiety ($p = 0.91$) and a significant decrease in depression ($p = 0.011$).

Conclusion. The expected dynamics was established: in patients with clinical improvement, there was an improvement in the quality of life for most indicators; in patients with stabilization, most quality of life indicators were similar before and after HDIT–AHSCT; with clinical deterioration after HDIT–AHSCT, quality of life parameters worsened. These data indicate the expediency of further optimization of patient selection criteria and various stages of the HDIT–AHSCT in order to obtain optimal clinical results and, accordingly, improve the quality of life of patients.

Key words: high-dose immunosuppressive therapy, multiple sclerosis, hematopoietic stem cells, transplantation, quality of life, clinical approbation

For citation: Polushin A.Yu., Lopatina E.I., Tsynchenko A.A., Zalyalov Yu.R., Skiba I.B., Shegurova A.V., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Ionova T.I., Nikitina T.P., Porfirieva N.M., Skoromets A.A. Quality of life of patients with multiple sclerosis after high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2024;29(1):25–35. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-25-35

For correspondence: Polushin A.Yu., e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Polushin A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>
Lopatina E.I., <https://orcid.org/0000-0003-1647-1213>
Tsynchenko A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>
Zalyalov Yu.R., <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>
Skiba I.B., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>
Shegurova A.V., <https://orcid.org/0009-0005-7117-0087>
Totolyan N.A., <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
Kulagin A.D., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4>
Ionova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-9431-5286>
Nikitina T.P., <https://orcid.org/0000-0002-8279-8129>
Porfirieva N.M., <https://orcid.org/0000-0003-3329-2743>
Skoromets A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Сокращения: ВИСТ-АТГСК — высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз; РРС — ремиттирующий рассеянный склероз; РС — рассеянный склероз; РФФ — ролевое физическое функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; СБ — семейное/социальное благополучие; ФФ — физическое функционирование; ЦНС — центральная нервная система; ЦОШ — цифровые оценочные шкалы; ЭБ — эмоциональное благополучие; CSP-MS42 — опросник оценки симптомов при РС (Comprehensive Symptom Profile-MS42); EDSS — шкала инвалидизации (Expanded Disability Status Scale); ES — величина эффекта (effect size); FAMS — специальный опросник оценки качества жизни при РС (Functional Assessment of Multiple Sclerosis); HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); HDIT-AHSCT — high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation; SF-36 — общий опросник качества жизни (the Short Form-36); SNRS — неврологическая ранговая шкала Института Скриппс (SNRS neurologic rating scale).

Введение. Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. Наряду с достижением статуса отсутствия активности болезни, восстановление и поддержание качества жизни является приоритетной целью лечения РС. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) используется для лечения РС более двух десятилетий [1]. К настоящему времени накоплен значительный международный и отечественный опыт применения метода [2], указывающий на его высокую эффективность и возможность положительного влияния на качество жизни пациентов [3–5].

В 2018–2022 гг. в Российской Федерации на основании программы «Оказание специализированной медицинской помощи в рамках клинической апробации больным рассеянным склерозом путем применения высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток» [6, 7] в трех трансплантационных центрах РФ проводилось исследование эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при РС. Данные о клинической эффективности и безопасности метода ВИСТ-АТГСК у пациентов с РС, которые участвовали в программе клинической апробации в рамках одноцентрового наблюдательного исследования, проводимого ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, опубликованы ранее [8].

Наряду с оценкой клинической эффективности ВИСТ-АТГСК, важным является определение исходов, сообщаемых пациентами (англ. patient-reported outcomes). В связи с тем, что заболевание

сопровождается не только нарушениями физического функционирования, но и отклонениями в психической, социальной сферах, представляется целесообразным использовать арсенал опросников для оценки разных аспектов качества жизни пациентов.

Цель работы — анализ динамики качества жизни (КЖ) у пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации метода ВИСТ-АТГСК в группах с разной клинической эффективностью ВИСТ-АТГСК, с использованием стандартизованных инструментов оценки качества жизни

Материал и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование включены пациенты с РС, которым проводили ВИСТ-АТГСК в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России в соответствии с протоколом клинической апробации. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией [9]. Протокол обследования и лечения пациентов одобрен Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Описание протокола исследования, процедуры ВИСТ-АТГСК и клиническая характеристика включенных в исследование пациентов опубликованы ранее [8].

В соответствии с протоколом исследования оценку качества жизни у всех пациентов проводили до и через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК. Пациенты заполняли следующие опросники — общий опросник качества жизни (англ. the Short Form-36 (SF-36)), специальный опросник оценки качества жизни при РС (англ. Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)), опросник оценки симптомов при РС (англ. Comprehensive Symptom Profile (CSP-MS42)) и госпитальную шкалу тревоги/депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)). Опросник SF-36 является широко распространенным общим опросником оценки качества жизни как у здоровых людей, так и у пациентов с хроническими заболеваниями, он широко используется в международных клинических исследованиях у пациентов с РС [10]. Опросник состоит из 36 вопросов, которые формируют восемь шкал: физического функционирования (ФФ), ролевого физического функционирования (РФФ), боли (Б), общего здоровья (ОЗ), жизнеспособности (Ж), ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) и психического здоровья (ПЗ). Данные опросника в результате шкалирования выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни [11]. Изменения показателей по шкалам опросника на 6 и более баллов считаются клинически значимым у больных РС [12].

Специальный опросник оценки качества жизни при РС (англ. Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)) используется в современных международных клинических исследованиях у пациентов с РС. Инструмент включает следующие шкалы: подвижность (7 вопросов), симптомы (7 вопросов), эмоциональное благополучие (7 вопросов), общее

благополучие (7 вопросов), мышление и утомляемость (9 вопросов), семейное/социальное благополучие (7 вопросов) и 14 пунктов — дополнительные проблемы (включает вопросы, характеризующие специфичные для РС проблемы, но не включенные в другие шкалы). Данные опросника после процедуры шкалирования представляют в баллах — чем выше балл, тем лучше качество жизни. Также предполагается расчет общего балла по опроснику. Инструмент показал хорошие психометрические свойства и ориентирован на специфические проблемы пациентов с РС. По данным литературы, изменения показателей по опроснику на 3 и более баллов являются клинически значимыми [13].

Опросник полноформатной оценки симптомов при РС (англ. Comprehensive Symptom Profile-MS42 (CSP-MS42)) является одним из серии специальных опросников для оценки симптомов, разработанных в рамках совместного российско-американского проекта Межнационального центра исследования качества жизни (Россия) и Центра изучения качества жизни и здоровья Нью-Джерси (США). Инструмент включает 42 классические цифровые оценочные шкалы (ЦОШ) от 0 до 10 (где 0 соответствует понятию «нет симптома», 10 — «симптом настолько выражен, насколько можно себе представить») и позволяет оценить спектр и выраженность 42 актуальных для РС симптомов. При анализе выраженности симптомов используются классические градации степени тяжести, основанные на интенсивности симптома по ЦОШ: 1–3 балла — незначительная выраженность симптома; 4–6 баллов — умеренная выраженность; 7–10 баллов — значительно выраженный симптом. Симптомы с выраженностью 4 балла и более принято выделять в категорию «существенно выраженные симптомы, которые могут оказывать значимое влияние на качество жизни пациента и требуют внимания со стороны врача для их коррекции и сопроводительной терапии» [14].

Для определения уровня тревоги/депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)). Шкала содержит 14 пунктов; каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность) баллов [15]. При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой из двух субшкал, при этом выделяются 3 области его значений: 0–7 баллов — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 — пограничный уровень тревоги/депрессии, 11 баллов и выше — повышенный уровень тревоги/депрессии.

Для оценки клинической эффективности ВИСТ-АТГСК через 12 мес. после АТГСК опирались на величину изменения по шкале инвалидизации EDSS, используемой в качестве стандартной оценки в международных клинических исследованиях терапии РС и в повседневной клинической практике [16,

17]. При увеличении EDSS на 1,0 и более баллов при исходном уровне 5,0 баллов или менее, а также при увеличении EDSS на 0,5 балла при исходном уровне более 5,0 баллов клиническую эффективность определяли как «клиническое ухудшение», при уменьшении EDSS более чем на 1,0 балла регистрировали «клиническое улучшение», при отсутствии изменений EDSS — «стабилизацию».

Статистический анализ. Данные описательной статистики для количественных переменных представлены в виде средних значений, стандартных отклонений и дельт, для категориальных переменных — в виде частот и долей. Анализ нормальности распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение количественных переменных в связанных группах проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента или его непараметрического аналога — критерия Вилкоксона; в несвязанных группах — с помощью t-критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна–Уитни. Все тесты двусторонние, различия между сравниваемыми группами признаются статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для изучения степени изменений показателей во времени по опросникам определяли величину эффекта (ES) на основании формулы: $\text{Mean2} - \text{Mean1} / \text{SD1}$, где Mean2 и Mean1 — средние значения показателя на второй и первой точках соответственно, SD1 — стандартное отклонение показателя на первой точке. Величину эффекта рассматривали как небольшую при $\text{ES} = 0,2 - 0,5$, среднюю при $\text{ES} = 0,5 - 0,8$ и большую при $\text{ES} > 0,8$ [18]. Анализ проводили в статистическом пакете SPSS 23.0.

Результаты. В исследование включен 21 пациент с достоверным диагнозом РС [19]. Возраст пациентов на момент проведения ВИСТ-АТГСК — 28–50 лет (средний возраст — $35,5 \pm 6,2$ года). Распределение пациентов согласно варианту течения РС было следующим: ремиттирующий РС (PPC) — 16 пациентов, вторично-прогрессирующий (ВПРС) — 4 пациента, первично-прогрессирующий (ППРС) — 1 пациент. Соотношение мужчины/женщины — 11/10. Подробная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов опубликована ранее [8].

В табл. 1 представлены средние показатели качества жизни у пациентов до и через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК согласно опросникам SF-36 и FAMS.

Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК у пациентов с РС отмечена тенденция к улучшению показателей качества жизни по всем шкалам общего опросника SF-36, кроме шкалы общего здоровья. Улучшение по шкале жизнеспособности было статистически значимым ($p = 0,008$). Также имело место улучшение качества жизни по большинству шкал специального опросника FAMS и по общему баллу. Изменение по шкале дополнительных проблем являлось статистически значимым ($p = 0,04$).

В связи с небольшим количеством наблюдений, ограничивающим оптимальную интерпретацию результатов статистического анализа при оценке в исследуемой группе, нами выполнен анализ

Таблица 1

Средние показатели качества жизни у больных РС до и через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК согласно опросникам SF-36 и FAMS

Опросники	Шкалы	До ВИСТ-АТГСК	Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК	p
		Сред. знач. (станд. откл.)	Сред. знач. (станд. откл.)	
SF-36	ФФ	53,2 (30,3)	58,8 (34,7)	0,242
	РФФ	33,0 (39,6)	41,7 (40,6)	0,135
	Б	76,1 (27,7)	84,0 (21,1)	0,142
	ОЗ	53,3 (24,1)	50,4 (23,5)	0,856
	Ж	41,1 (20,9)	52,9 (21,7)	0,008
	СФ	59,1 (27,3)	74,4 (30,0)	0,075
	РЭФ	47,0 (43,2)	55,6 (37,0)	0,196
	ПЗ	63,8 (21,1)	66,7 (20,3)	0,474
FAMS	П	13,8 (7,0)	15,9 (8,8)	0,102
	С	21,0 (4,8)	22,5 (4,7)	0,111
	ЭБ	20,0 (6,6)	19,9 (8,1)	0,732
	ОБ	14,9 (6,7)	18,3 (7,1)	0,07
	МиУ	21,5 (10,6)	23,4 (8,3)	0,494
	СБ	20,1 (5,4)	21,6 (5,0)	0,383
	ДП	34,5 (7,3)	38,5 (9,6)	0,04
	Общий балл	111,2 (27,3)	121,6 (34,5)	0,154

Примечание: шкалы SF-36: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ); шкалы опросника FAMS: П — подвижность, С — симптомы, ЭБ — эмоциональное благополучие, ОБ — общее благополучие, МиУ — мышление и утомляемость, СБ — семейное/социальное благополучие, ДП — дополнительные проблемы.

клинически значимых индивидуальных изменений показателей качества жизни больных РС по шкалам опросника SF-36 (на 6 баллов и более) и по шкалам опросника FAMS (на 3 балла и более) через 12 мес.

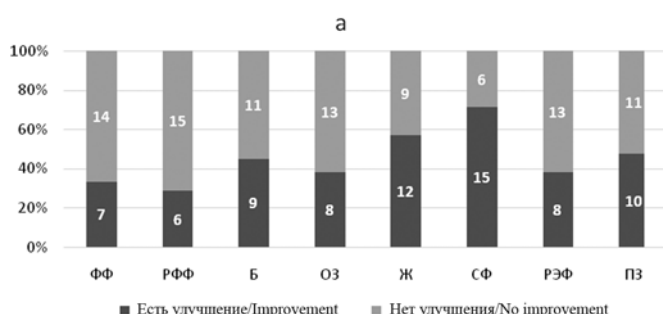


Table 1
Average quality of life parameters in MS patients before and 12 months after HDIT-AHSCT according to the SF-36 and FAMS questionnaires

Questionnaires	Scales	Before HDIT-AHSCT	12 mth after HDIT-AHSCT	Difference significance, p (Mann-Whitney U test) p < 0.05
		Mean and standard deviation	Mean and standard deviation	
SF-36	PF	53.2 (30.3)	58.8 (34.7)	0.242
	RPF	33.0 (39.6)	41.7 (40.6)	0.135
	P	76.1 (27.7)	84.0 (21.1)	0.142
	GH	53.3 (24.1)	50.4 (23.5)	0.856
	V	41.1 (20.9)	52.9 (21.7)	0.008
	SF	59.1 (27.3)	74.4 (30.0)	0.075
	REF	47.0 (43.2)	55.6 (37.0)	0.196
	MH	63.8 (21.1)	66.7 (20.3)	0.474
FAMS	M	13.8 (7.0)	15.9 (8.8)	0.102
	S	21.0 (4.8)	22.5 (4.7)	0.111
	EW	20.0 (6.6)	19.9 (8.1)	0.732
	GB	14.9 (6.7)	18.3 (7.1)	0.07
	TF	21.5 (10.6)	23.4 (8.3)	0.494
	SW	20.1 (5.4)	21.6 (5.0)	0.383
	AP	34.5 (7.3)	38.5 (9.6)	0.04
	Total score	111.2 (27.3)	121.6 (34.5)	0.154

Note: SF-36 scales: physical functioning (PF), role-based physical functioning (RPF), pain (P), general health (GH), vitality (V), social functioning (SF), role-based emotional functioning (REF), mental health (MH); FAMS questionnaire scales: mobility (M), symptoms (S), emotional well-being (EW), general well-being (GB), thinking and fatigue (TF), family/social well-being (SW), additional problems (AP).

после ВИСТ-АТГСК в сравнении с исходными значениями. Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через год после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросников SF-36

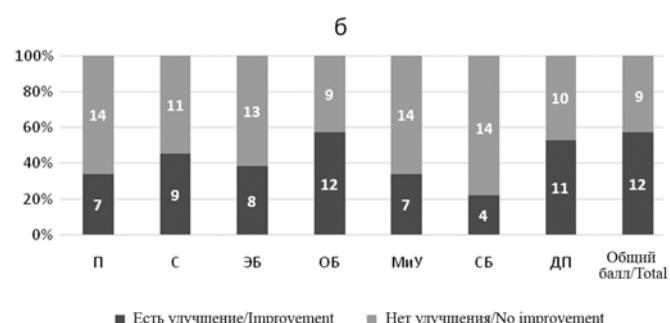


Рис. 1. Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через год после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросников SF-36 (а) и FAMS (б)

Примечание: шкалы SF-36: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ); шкалы опросника FAMS: П — подвижность, С — симптомы, ЭБ — эмоциональное благополучие, ОБ — общее благополучие, МиУ — мышление и утомляемость, СБ — семейное/социальное благополучие, ДП — дополнительные проблемы

Fig. 1. Distribution of patients according to the presence of a significant improvement in the quality of life one year after HDIT-AHSCT according SF-36 (a) and FAMS (b) questionnaires

Note: SF-36 scales: physical functioning (ФФ), role-based physical functioning (РФФ), pain (Б), general health (ОЗ), vitality (Ж), social functioning (СФ), role-based emotional functioning (РЭФ), mental health (ПЗ); FAMS questionnaire scales: mobility (П), symptoms (С), emotional well-being (ЭБ), general well-being (ОБ), thinking and fatigue (МиУ), family/social well-being (СБ), additional problems (ДП)

Таблица 2

Показатели выраженности основных симптомов у больных РС до и через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК согласно CSP-MS42

Основные симптомы	До ВИСТ-АТГСК		Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК		p
	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.	
Тяжесть в ногах	5,82	3,45	5,10	3,74	0,407
Нарушения координации движений при ходьбе	5,55	3,94	5,00	3,48	0,775
Шаткость походки	5,82	3,97	5,05	3,51	0,483
Чувство неуверенности при ходьбе	6,05	3,98	5,05	3,56	0,175
Учащенное мочеиспускание	4,23	3,34	3,19	2,87	0,254
Плохая переносимость жаркой погоды	5,27	4,17	4,81	3,92	0,458
Слабость	6,50	3,17	4,48	3,47	0,029
Чувство постоянной усталости	6,27	3,41	3,62	3,29	0,006
Быстрая утомляемость при нагрузках	6,95	3,40	5,33	3,44	0,044
Снижение работоспособности	6,00	3,65	4,67	3,54	0,198
Снижение концентрации внимания	4,23	2,83	2,95	2,54	0,067
Трудности с засыпанием	3,91	3,22	3,33	3,35	0,55

Table 2

Parameters of the severity of the MS patients' main symptoms before and 12 months after HDIT-AHSCT according to CSP-MS42

Main symptoms	Before HDIT-AHSCT		12 mth after HDIT-AHSCT		Difference significance, p (Mann-Whitney U test) p < 0.05
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	
Heaviness in the legs	5.82	3.45	5.10	3.74	0.407
Impaired coordination of movements when walking	5.55	3.94	5.00	3.48	0.775
Abasia	5.82	3.97	5.05	3.51	0.483
Uncertainty when walking	6.05	3.98	5.05	3.56	0.175
Frequent urination	4.23	3.34	3.19	2.87	0.254
Poor tolerance of hot weather	5.27	4.17	4.81	3.92	0.458
Weakness	6.50	3.17	4.48	3.47	0.029
Feeling of constant fatigue	6.27	3.41	3.62	3.29	0.006
Rapid fatigue during physical activity	6.95	3.40	5.33	3.44	0.044
Reduced work ability	6.00	3.65	4.67	3.54	0.198
Decreased concentration of attention	4.23	2.83	2.95	2.54	0.067
Difficulty falling asleep	3.91	3.22	3.33	3.35	0.55

и FAMS, представлено соответственно на рис. 1а и 1б.

Как видно из рис. 1, через год после ВИСТ-АТГСК более чем у 50% пациентов наблюдали клинически значимое улучшение качества жизни по шкалам жизнеспособности и социального функционирования, общего благополучия и дополнительных проблем. Также у 57% пациентов имелось значимое улучшение по общему баллу FAMS.

Отдельно проведен анализ основных симптомов у больных РС после ВИСТ-АТГСК. По данным опросника CSP-MS42 основными симптомами, испытываемыми до трансплантации, являлись 12 из 42 представленных в опроснике, а именно: тяжесть в ногах, нарушения координации движений при ходьбе, шаткость походки, чувство неуверенности при ходьбе, учащенное мочеиспускание, плохая переносимость жаркой погоды, слабость, чувство постоянной усталости, быстрая утомляемость при нагрузках, снижение работоспособности, снижение концентрации внимания, трудности с засыпанием. Они встречались у $\geq 75\%$ пациентов. Динамика средних значений выраженности данных симптомов после ВИСТ-АТГСК представлена в табл. 2.

Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение слабости, чувства постоянной усталости и быстрой утомляемости при нагрузках, что может значимо влиять на улучшение качества жизни пациентов с РС. По остальным симптомам отмечена тенденция к уменьшению их выраженности, однако изменения не достигали статистической значимости.

До ВИСТ-АТГСК медиана уровня тревоги составила 5,0 баллов [3,5; 9,5], медиана уровня депрессии — 5,0 баллов [3,0; 9,5]; после трансплантации установили незначительное уменьшение тревоги (медиана 3,0 балла [2,0; 9,0], $p = 0,91$) и значимое уменьшение депрессии (медиана 3,0 балла [1,0; 7,0], $p = 0,011$) [8].

Кроме того, нами был выполнен анализ показателей качества жизни и психологических проблем в группах пациентов, имеющих и не имеющих стрессовые факторы РС (перед ВИСТ-АТГСК пациенты положительно ответили на вопрос о вероятной связи стресса с появлением заболевания или рецидивами). Результаты сравнительного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели качества жизни в группах пациентов, имеющих стрессовые факторы, и без таковых

Опросники	Шкалы	Стрессовых факторов не было	Имелись стрессовые факторы	p
		Сред. знач. (станд. откл.)	Сред. знач. (станд. откл.)	
SF-36	ФФ	48,9 (31,6)	53,8 (30,4)	0,725
	РФФ	50,0 (41,5)	22,9 (36,1)	0,122
	Б	87,7 (15,4)	65,4 (31,8)	0,088
	ОЗ	59,3 (25,1)	49,7 (24,4)	0,385
	Ж	53,9 (21,0)	30,4 (15,3)	0,008
	СФ	68,1 (22,6)	53,1 (30,7)	0,235
	РЭФ	74,1 (40,1)	30,6 (36,1)	0,018
	ПЗ	76,9 (14,4)	51,7 (18,1)	0,003
FAMS	П	13,9 (8,7)	13,9 (6,2)	0,993
	С	23,6 (3,0)	19,0 (5,2)	0,03
	ЭБ	23,3 (4,2)	16,9 (6,9)	0,023
	ОБ	19,4 (5,8)	11,0 (4,9)	0,002
	МиУ	27,4 (4,9)	17,9 (11,9)	0,036
	СБ	24,2 (3,0)	16,5 (4,4)	< 0,001*
	ДП	36,9 (5,5)	32,6 (8,3)	0,196
	Общий балл	131,9 (21,4)	95,3 (21,4)	0,001
HADS	Тревога	3,4 (1,8)	8,7 (5,6)	0,015
	Депрессия	3,3 (1,8)	8,0 (4,0)	0,004

Table 3

Quality of life indicators in groups of patients with and without stress factors

Questionnaires	Scales	Without stress	Stress in anamnesis	Difference significance, p (Mann-Whitney U test) p < 0.05
		Mean and standard deviation	Mean and standard deviation	
SF-36	PF	48.9 (31.6)	53.8 (30.4)	0.725
	RPF	50.0 (41.5)	22.9 (36.1)	0.122
	P	87.7 (15.4)	65.4 (31.8)	0.088
	GH	59.3 (25.1)	49.7 (24.4)	0.385
	V	53.9 (21.0)	30.4 (15.3)	0.008
	SF	68.1 (22.6)	53.1 (30.7)	0.235
	REF	74.1 (40.1)	30.6 (36.1)	0.018
	MH	76.9 (14.4)	51.7 (18.1)	0.003
FAMS	M	13.9 (8.7)	13.9 (6.2)	0.993
	S	23.6 (3.0)	19.0 (5.2)	0.03
	EW	23.3 (4.2)	16.9 (6.9)	0.023
	GB	19.4 (5.8)	11.0 (4.9)	0.002
	TF	27.4 (4.9)	17.9 (11.9)	0.036
	SW	24.2 (3.0)	16.5 (4.4)	< 0.001
	AP	36.9 (5.5)	32.6 (8.3)	0.196
	Total score	131.9 (21.4)	95.3 (21.4)	0.001
HADS	Anxiety	3.4 (1.8)	8.7 (5.6)	0.015
	Depression	3.3 (1.8)	8.0 (4.0)	0.004

Показатели до ВИСТ-АТГСК по трем шкалам из восьми опросника SF-36 — Ж, РЭФ и ПЗ — значимо выше в группе пациентов без стрессовых

факторов. Также в группе без стрессовых факторов до дебюта РС лучше показатели по шкалам FAMS — значимые различия установлены по всем шкалам,

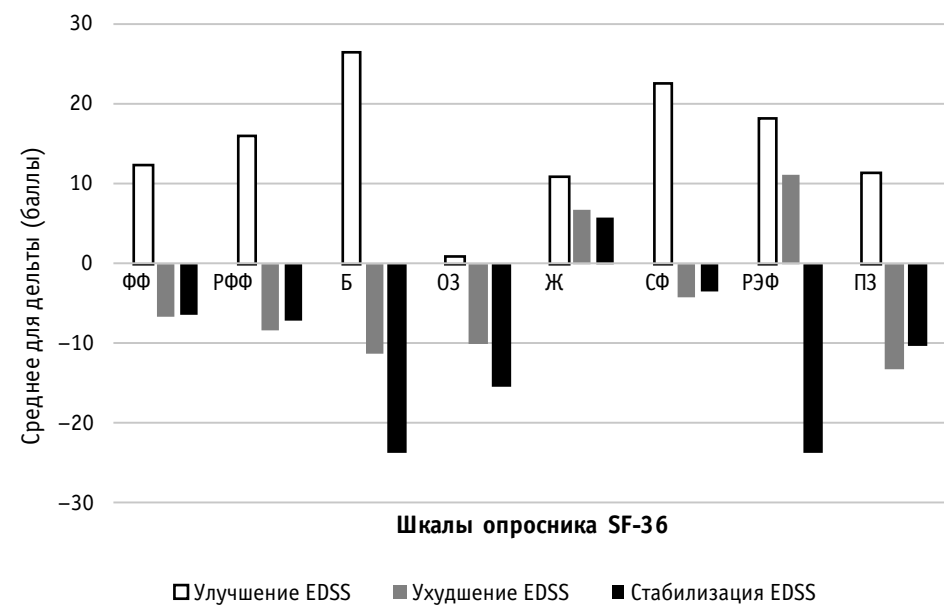


Рис. 2. Изменения (дельты) показателей качества жизни по шкалам SF-36 через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК
Примечание: шкалы SF-36: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ)
Fig. 2. Changes (deltas) in quality of life parameters according to the SF-36 12 months after HDIT-AHSCT
Note: SF-36 scales: physical functioning (ФФ), role-based physical functioning (РФФ), pain (Б), general health (ОЗ), vitality (Ж), social functioning (СФ), role-based emotional functioning (РЭФ), mental health (ПЗ)

кроме шкал подвижности и дополнительных проблем. В группе пациентов, у которых установлены стрессовые факторы до дебюта РС, выше показатели тревоги ($8,7 \pm 5,6$ против $3,4 \pm 1,8$; $p = 0,015$) и депрессии ($8,0 \pm 4,0$ против $3,3 \pm 1,8$; $p = 0,004$). Что касается симптомов, значимые различия выраженности по CSP-MS42 не установлены ни по одному симптому, кроме симптома «чувство печали» — у пациентов, у которых был стресс до постановки диагноза РС, чувство печали до ВИСТ-АТГСК более выражено ($4,7 \pm 2,6$ против $1,7 \pm 2,6$, $p = 0,013$).

На следующем этапе нами выполнен анализ изменений показателей качества жизни и психологических проблем у пациентов в группах с разной клинической эффективностью ВИСТ-АТГСК (критерии аппробационного исследования представлены в ранее опубликованной работе [8]) — пациенты с улучшением по EDSS через 12 мес. ($n = 11$), пациенты со стабилизацией ($n = 6$) и пациенты с ухудшением ($n = 3$). Средние значения изменений показателей качества жизни (дельта) по шкалам опросников SF-36 и FAMS через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК представлены на рис. 2 и 3.

Как видно из рис. 2 и 3, у пациентов с клиническим улучшением наблюдалась положительная динамика по всем шкалам опросников SF-36 (для шкал ФФ, Б, Ж и СФ величина эффекта $ES = 0,51–0,93$) и FAMS (для шкал подвижности, симптомов, эмоционального и семейного/социального благополучия, дополнительных проблем, а также общего балла FAMS величина эффекта $ES = 0,65–0,77$). Также у пациентов данной группы установлено небольшое уменьшение выраженности тревоги ($ES = 0,28$) и депрессии ($ES = 0,39$) через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК. У пациентов с клиническим ухудшением через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК зарегистрирована отрицательная динамика по большинству шкал

опросников SF-36 (для шкал ФФ, Б и ПЗ величина эффекта $ES = -0,87 — -1,67$) и FAMS (для шкал общего и эмоционального благополучия, социального благополучия и общего балла FAMS величина эффекта $ES = -0,5 — -1,7$), а также установлено нарастание тревоги ($ES = -0,71$) и депрессии ($ES = -0,48$). Примечательно, что в данной группе пациентов улучшились показатели жизнеспособности ($ES = 0,53$). В группе пациентов с клинической стабилизацией отмечалось существенное улучшение общего благополучия и социального благополучия ($ES = 1,0$, $ES = 0,6$), практически без изменения остались показатели дополнительных проблем и общий балл по FAMS ($\Delta = 0,2$), а также РФФ ($\Delta = 0$), но при этом имелось умеренное ухудшение по шкале боли ($ES = -0,55$) и по шкале РЭФ ($ES = -0,61$). Уровни тревоги и депрессии у пациентов данной группы до и после ВИСТ-АТГСК были сходными. Отметим, что отрицательная динамика по шкалам боли и ролевого эмоционального функционирования в этой группе связана с выраженными негативными изменениями по этим шкалам у двух пациенток, у которых была значительная инвалидизация до ВИСТ-АТГСК (EDSS 6 и 6,5 балла) и сложное течение посттрансплантационного периода (у одной пациентки зарегистрирован рецидив после трансплантации, у второй — наличие инфекционного процесса).

Обсуждение. В настоящее время ВИСТ-АТГСК для лечения РС применяется в ряде стран Европы, Северной, Южной Америки и Азии [20, 21]. В России этот метод лечения применяют с 1999 г. [22, 23]. Показана высокая эффективность метода для лечения пациентов с рефрактерными к стандартной терапии формами РС [8]. Также имеются данные о том, что после ВИСТ-АТГСК имеет место улучшение качества жизни пациентов [3–5]. Отметим, что в условиях пациент-ориентированной направленности

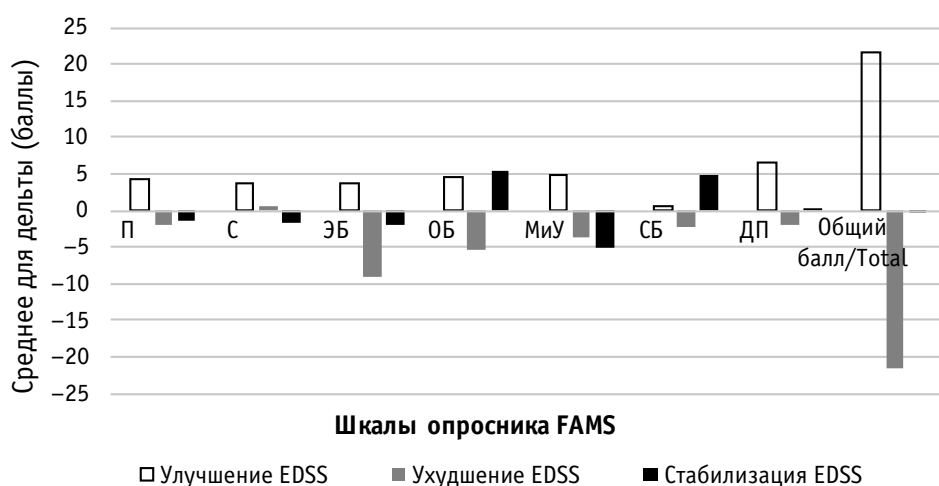


Рис. 3. Изменения (дельты) показателей качества жизни по шкалам FAMS через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК

Примечание: шкалы опросника FAMS: П — подвижность, С — симптомы, ЭБ — эмоциональное благополучие, ОБ — общее благополучие, МиУ — мышление и утомляемость, СБ — семейное/социальное благополучие, ДП — дополнительные проблемы

Fig. 3. Changes (deltas) in quality of life parameters according to the AIMS 12 months after HDIT-AHSCT

Note: FAMS questionnaire scales: mobility (П), symptoms (С), emotional well-being (ЭБ), general well-being (ОБ), thinking and fatigue (МиУ), family/social well-being (СБ), additional problems (ДП)

современной медицины определение исходов, сообщаемых пациентами, представляется важной составляющей оценки эффекта лечения. У больных РС оценка качества жизни и симптомов до и после лечения представляется особенно актуальной, так как заболевание в подавляющем большинстве случаев без лечения прогрессирует и сопровождается прогрессирующими нарушениями физического, психоэмоционального и социального функционирования [13]. Таким образом, при определении эффективности ВИСТ-АТГСК при РС целесообразно оценивать не только клиническую эффективность и безопасность, но и качество жизни пациентов.

Согласно предварительным результатам апробации метода ВИСТ-АТГСК в ПСПБГМУ им. И.П. Павлова продемонстрированы его безопасность и эффективность в краткосрочной перспективе [8]. Через год после ВИСТ-АТГСК наблюдалось уменьшение выраженности неврологического дефицита, стабилизация клинико-лучевой активности РС у большинства пациентов. Улучшение и значительное улучшение по критериям протокола отмечено у 48% пациентов, стабилизация состояния — у 38%, ухудшение — у 14%. В целом полученные результаты сходны с результатами зарубежных исследований [24].

В настоящей публикации представлены результаты изменения качества жизни пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации метода ВИСТ-АТГСК. Использование совокупности стандартизированных опросников позволило комплексно оценить эффективность метода лечения с позиции пациентов.

Через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК имела тенденция к улучшению показателей качества жизни по всем шкалам общего опросника SF-36, кроме шкалы общего здоровья, и по большинству шкал специального опросника FAMS. По средним показателям в группе статистически значимое улучшение продемонстрировано по шкалам жизнеспособности опросника SF-36 и дополнительных проблем опросника FAMS. Важно отметить, что через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК более чем у 50% пациентов наблюдали клинически значимое улучшение качества жизни по шкалам жизнеспособности и социального функционирования опросника SF-36, а также по шкалам общего благополучия и дополнительных проблем опросника FAMS. Более того, у 57% пациентов имелось значимое улучшение по общему баллу FAMS.

При анализе данных опросника оценки симптомов через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК выявлена тенденция к уменьшению выраженности всех актуальных симптомов, а уменьшение слабости, чувства постоянной усталости и быстрой утомляемости являлось статистически значимым. В целом полученные результаты согласуются с опубликованными данными отечественных и зарубежных исследований [2, 4, 5, 24]. Обратить внимание на наличие статистически значимых различий только для некоторых показателей. Необходимы дальнейшие исследования на большем количестве пациентов.

Учитывая небольшой объем выборки, как указывалось выше, нами проведен анализ клинически значимых изменений показателей качества жизни больных РС по шкалам опросников SF-36 и FAMS и продемонстрировано клинически значимое улучшение жизнеспособности, социального функционирования, общего благополучия и снижение уровня проблем при РС у большей части пациентов через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК.

Отдельно анализировали, как изменился уровень тревоги и депрессии после трансплантации. Оказалось, что после ВИСТ-АТГСК у пациентов уменьшился уровень депрессии, но остался без изменения уровень тревоги.

Имеются данные о том, что дебюту РС в ряде случаев предшествовали стрессовые факторы [25]. Сравнительный анализ качества жизни в группах пациентов с наличием или отсутствием стрессовых факторов в дебюте заболевания показал, что в группе пациентов без стрессовых факторов показатели до ВИСТ-АТГСК по большинству шкал SF-36, кроме ФФ, выше. Также в группе без стрессовых факторов лучше показатели по шкалам FAMS. В группе пациентов, у которых установлены стрессовые факторы до дебюта РС, выше показатели тревоги и депрессии. Полученные данные об ассоциации стресса до заболевания с низким качеством жизни у больных РС могут свидетельствовать о том, что стресс влияет не только на физиологические параметры, но и все аспекты жизни пациентов. Представляет интерес дальнейшее исследование особенностей изменения качества жизни после ВИСТ-АТГСК у пациентов с наличием или отсутствием стрессовых факторов в дебюте заболевания.

Еще одна задача исследования состояла в анализе изменений показателей качества жизни и психологических проблем у пациентов в группах с разной клинической эффективностью ВИСТ-АТГСК. У пациентов с клиническим улучшением установлена положительная динамика по всем шкалам опросников SF-36 и FAMS, а также уменьшение выраженности тревоги и депрессии через 12 мес. после ВИСТ-АТГСК. У пациентов с клиническим ухудшением зарегистрирована отрицательная динамика по большинству шкал опросников SF-36 и FAMS. У этих пациентов имело место нарастание тревоги и депрессии. В группе пациентов с клинической стабилизацией большинство показателей качества жизни после ВИСТ-АТГСК было сходным с таковым до трансплантации. При этом отмечалось существенное улучшение общего и социального благополучия, но умеренное ухудшение по шкалам боли и ролевого эмоционального функционирования.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ВИСТ-АТГСК, являясь эффективным и безопасным методом лечения РС, положительно отражается на показателях качества жизни пациентов. Необходим дальнейший мониторинг качества жизни с использованием стандартизированных опросников для определения динамики в отдаленные сроки после ВИСТ-АТГСК. Информация об изменениях

качества жизни пациентов после ВИСТ-АТГСК наряду с клиническими данными может быть использована для обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с РС в Российской Федерации.

Заключение. С использованием комплекса стандартизированных опросников проведен анализ динамики качества жизни и спектра симптомов у пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации метода ВИСТ-АТГСК. У больных РС, которым проведена ВИСТ-АТГСК в рамках апробации метода, через 12 мес. после трансплантации происходило улучшение качества жизни и снижение выраженности актуальных симптомов.

При анализе в группах пациентов с разной клинической эффективностью ВИСТ-АТГСК установлена ожидаемая динамика: у пациентов с клиническим улучшением имело место улучшение качества жизни по большинству показателей; у пациентов со стабилизацией большинство показателей качества жизни были сходными до и после ВИСТ-АТГСК; при клиническом ухудшении после ВИСТ-АТГСК показатели качества жизни ухудшались. Эти данные указывают на целесообразность дальнейшей оптимизации критериев отбора пациентов и различных этапов процедуры ВИСТ-АТГСК с целью получения оптимальных клинических результатов и, соответственно, улучшения качества жизни пациентов. К слову, полученные данные соответствуют современным критериям селекции пациентов с меньшими инвалидизацией и стажем заболевания (пациенты с РРС и ВПРС с «активными» очагами по данным МРТ) [26, 27].

Также необходим дальнейший мониторинг показателей качества жизни у пациентов с РС в отдаленные сроки после ВИСТ-АТГСК для оценки значимых для пациентов долгосрочных результатов этого метода лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fassas A., Anagnostopoulos A., Kazis A., Kapinas K., Sake-llari I., Kimiskidis V. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(8):631–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1700944 PMID: 9383225
2. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2021;28(4):9–21. [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Skoromets A.A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2021;28(4):9–21. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.
3. Giedraitiene N., Gasciauskaitė G., Kaubrys G. Impact of autologous HSCT on the quality of life and fatigue in patients with relapsing multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):15404.

doi: 10.1038/s41598-022-19748-7 PMID: 36100664; PMCID: PMC9470541.

4. Roberts F., Hobbs H., Jessop H., Bozzolini C., Burman J., Greco R. et al. Rehabilitation Before and After Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation (AH SCT) for Patients With Multiple Sclerosis (MS): Consensus Guidelines and Recommendations for Best Clinical Practice on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party, Nurses Group, and Patient Advocacy Committee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Front Neurol.* 2020;11:556141. doi: 10.3389/fneur.2020.556141 PMID: 33362684; PMCID: PMC7759663.
5. Шевченко Ю.Л., Кузнецов А.Н., Ионов Т.И., Мельниченко В.Я., Федоренко Д.А., Курбатова К.А. и др. Мониторинг параметров качества жизни у больных рассеянным склерозом при проведении высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2012;7(3):7–10. [Shevchenko Y.L., Kuznetsov A.N., Ionova T.I., Melnichenko V.Y., Fedorenko D.A., Kurbatova K.A. et al. Quality of life monitoring in multiple sclerosis patients undergoing high dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Vestnik Nacionalnogo mediko-hirurgicheskogo Centra N.I. Pirogova.* 2012;7(3):7–10. (In Russ.)].
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. № 433н. «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 433n. July 10, 2015. “On approval of the Regulations on the organization of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation and medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (including the procedure for referral of patients for such medical care), the standard form of the protocol of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation”. (in Russ.)]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/360/original/Приказ_№433н_от_10_июля_2015_г..pdf?1447421228
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 июля 2015 г. № 474н. «О порядке дачи информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, формах информированного добровольного согласия на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и отказа от медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 474n July 21, 2015. “On the procedure for giving informed voluntary consent to the provision of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation, forms of informed voluntary consent to the provision of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation and refusal of medical care within the framework of clinical testing of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation”. (in Russ.)]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/351/original/Приказ_№474н_от21июля_2015_г..pdf?1447419558
8. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Гавриленко А.Н., Цынченко А.А., Лопатина Е.И., Скиба Я.Б. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией

- гемопозитических стволовых клеток при рассеянном склерозе: предварительные клинические результаты апробации метода. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(5):25–35. [Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Gavrilenko A.N., Tsynchenko A.A., Lopatina E.I., Skiba I.B. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: preliminary clinical results of approbation of the method. *Russian neurological journal*. 2022;27(5):25–35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35>
9. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4. doi: 10.1001/jama.2013.281053 PMID: 24141714.
10. Krokavcova M., van Dijk J.P., Nagyova I., Rosenberger J., Gavelova M., Gdovinova Z. et al. Perceived health status as measured by the SF-36 in patients with multiple sclerosis: a review. *Scand J Caring Sci*. 2009;23(3):529–38. doi: 10.1111/j.1471-6712.2008.00633x
11. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, 1995; MR-162-RC (available at www.rand.org).
12. Hays R.D., Morales L.S. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Ann Med*. 2001;33(5):350–7. doi: 10.3109/07853890109002089 PMID: 11491194.
13. Cella D.F., Dineen K., Arnason B., Reder A., Webster K.A., Karabatsos G. et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology*. 1996;47(1):129–39. doi: 10.1212/wnl.47.1.129 PMID: 8710066.
14. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: Изд-во Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2021. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for Quality of Life Research in Medicine. Shevchenko Yu.L., editor. 4th ed., rev. and ad. M.: Pirogov National Medical and Surgical Centre Publ; 2021. (In Russ.)].
15. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
16. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/739_1.
17. www.neurostatus.net
18. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer fort-tests and ANOVAs. *Front. Psychol*. 2013;4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863>
19. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2 Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
20. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L., Deryck O., Sellsag D., D'Haeseleer M. et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(2):161–168. doi: 10.1007/s13760-018-0905-0 Epub 2018 Mar 13. PMID: 29536270.
21. Burman J., Tolf A., Hoggund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):147–155. doi: 10.1136/jnnp-2017-316271
22. Сизикова С.А., Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Крючкова И.В., Гилевич А.В., Черных Е.Р. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2002;74(7):22–26. [Sizikova S.A., Lisukov I.A., Kulagin A.D., Kryuchkova I.V., Gilevich A.V., Chernykh E.R. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Therapeutic Archive*. 2002;74(7):22–26. (In Russ.)].
23. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н., Афанасьев Б.В., Лисуков И.А., Козлов В.А. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии. *Неврологический журнал*. 2008;13(2):11–18. [Shevchenko Y.L., Novik A.A., Kuznetsov A.N., Afanasyev B.V., Lisukov I.A., Kozlov V.A. et al. Autologous transplantation of hematopoietic stem cells in multiple sclerosis: results of a study of the Russian cooperative cell therapy group. *Neurological Journal*. 2008;13(2):11–18. (In Russ.)].
24. Burt R.K., Balabanov R., Burman J., Sharrack B., Snowden J.A., Oliveira M.C. et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(2):165–174. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18743>
25. Riise T., Mohr D.C., Munger K.L., Rich-Edwards J.W., Kawachi I., Ascherio A. Stress and the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(22):1866–71. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821d74c5
26. Boffa G., Signori A., Massacesi L., Mariottini A., Sbragia E., Cottone S. et al.; Italian BMT-MS Study Group and the Italian MS Register. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in People with Active Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2023;100(11):e1109–e1122. doi: 10.1212/WNL.0000000000206750
27. Mariottini A., De Matteis E., Cencioni M.T., Muraro P.A. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Sclerosis: Recent Advances. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23(9):507–520. doi: 10.1007/s11910-023-01290-2

Поступила 08.08.2023

Принята к печати 05.02.2024

ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА, УРОВНЯ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

А.Н. Козинцев^{1,2}, Н.В. Изможерова^{1,2,3}, А.А. Попов^{1,2,3}, Л.И. Волкова³

¹Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

²Поликлиника Института высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

³Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Резюме

Старческая астения (СА) — ключевой гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма пожилого человека, приводящий к повышенной уязвимости и воздействию эндогенных и экзогенных факторов. Сочетание СА, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии является значимым клиническим предиктором неблагоприятного прогноза.

Цель исследования. Выявление и изучение взаимосвязи показателей оценки когнитивных нарушений, тревоги, депрессии и старческой астении у пациенток женского пола старше 60 лет, наблюдающихся амбулаторно.

Материал и методы. В исследование включено 80 женщин старше 60 лет. Пациентки были разделены на 4 группы: без СА (10 чел.), со старческой преастенией (СпА) (44 чел.), с умеренной СА (20 чел.), с выраженной СА (6 чел.). Проведено комплексное клиническое обследование: краткая шкала оценки когнитивного статуса (КШОПС), монреальская шкала оценки когнитивных функций (МШОКФ), батарея тестов на лобную дисфункцию (БТЛД), тест фонетических ассоциаций, тест семантических ассоциаций, шкала тревоги Бека, гериатрическая шкала депрессии-15 (ГШД-15), опросник «Возраст не помеха», индекс старческой астении (ИСА).

Результаты. Пациентки 4 групп значимо не различались по возрасту. Достоверных различий показателей шкал КШОПС и БТЛД, а также распространенности умеренных когнитивных нарушений (УКН) между группами выявлено не было. Более низкий балл по МШОКФ ассоциируется с более высокой вероятностью СА (отношение шансов (ОШ) = 0,78, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,63–0,96, $p = 0,016$). 26 и менее баллов по МШОКФ обладают чувствительностью 69% и специфичностью 50% для определения высокого риска старческой астении относительно ИСА. Опросник «Возраст не помеха» обладает чувствительностью 86%, специфичностью 53% для диагностики СпА (1–2 балла) и чувствительностью — 69%, специфичностью — 87% для диагностики СА (≥ 3 балла) относительно ИСА. Комбинированная чувствительность показателей МШОКФ (≤ 26 баллов) и опросника «Возраст не помеха» (≥ 3 баллов) — 87%, комбинированная специфичность — 69%. Более высокий показатель шкалы тревоги Бека и ГШД-15 ассоциировался со СА (ОШ = 1,12; 95% ДИ: 1,02–1,22, $p = 0,0134$ и ОШ = 1,39; 95% ДИ: 1,05–1,84, $p = 0,0201$ соответственно). Высокий показатель шкалы тревоги Бека ассоциировался с УКН по МШОКФ (ОШ = 1,12; 95% ДИ: 1,04–1,2, $p = 0,003$). Артериальная гипертензия значимо чаще встречалась у пациенток со СА ($\chi^2 = 4,23$, $p = 0,04$).

Заключение. У женщин старше 60 лет, наблюдающихся амбулаторно, не выявлено значимой взаимосвязи показателей шкал КШОПС, БТЛД и распространенности УКН с показателями оценки СА из-за недостаточной мощности исследования ($< 80\%$). Более низкий балл по МШОКФ (≤ 26) ассоциируется с большей степенью выраженности СА. Опросник «Возраст не помеха» является приемлемым скрининговым методом определения необходимости дополнительного гериатрического обследования у самостоятельно живущих женщин старше 60 лет. Более высокие показатели шкалы тревоги Бека, ГШД-15, ИМТ, наличие артериальной гипертензии и более низкий показатель МШОКФ ассоциированы с более высокими показателями ИСА и могут являться признаками развития старческой астении.

Ключевые слова: старческая астения, когнитивные нарушения, умеренные когнитивные нарушения, деменция, тревога, депрессия

Для цитирования: Козинцев А.Н., Изможерова Н.В., Попов А.А., Волкова Л.И. Показатели оценки когнитивного статуса, уровня тревоги и депрессии у пожилых пациенток женского пола с различной степенью выраженности старческой астении. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):36–45. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-36-45

Для корреспонденции: Козинцев А.Н., e-mail: antonkodintsev@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Козинцев А.Н., <https://orcid.org/0000-0002-3978-8902>, e-mail: antonkodintsev@mail.ru

Изможерова Н.В., <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Попов А.А., <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, e-mail: art_popov@mail.ru

Волкова Л.И., <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>, e-mail: lar-volkova@mail.ru

ASSESSMENT INDEXES OF COGNITIVE STATUS, ANXIETY AND DEPRESSION IN SENIOR WOMEN WITH DIFFERENT SEVERITY OF FRAILTY

A.N. Kodintcev^{1,2}, N.V. Izmozherova^{1,2,3}, A.A. Popov^{1,2,3}, L.I. Volkova³

¹The Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

²The polyclinic of the Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

³Ural state medical university, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Frailty is a key geriatric syndrome characterized by an age-associated diminution of the physiological reserve and functions of many body systems leading to increased vulnerability of the elderly people to the effects of endo- and exogenous factors. The combination of frailty, cognitive impairment, anxiety and depression is a significant clinical predictor for an unfavorable prognosis.

Purpose. Identification and study of the relationship of cognitive impairment, anxiety, depression and frailty assessment indexes in female patients over 60 years old, observed on an outpatient basis.

Material and methods. The study included 80 women over 60 years old. All participants were divided into 4 groups: non-frail (10 women), pre-frail (44 women), mildly frail (20 women), more-frail (6 women). A comprehensive clinical examination was carried out: Montreal cognitive assessment (MoCA), Mini-Mental State Examination (MMSE), frontal assessment battery (FAB), phonetic association test, semantic association test, Beck anxiety inventory, geriatric depression scale-15 (GDS-15), questionnaire "Age is no barrier", Frailty index (FI, Hoover et al., 2013).

Results. All women in 4 groups did not significantly differ in age. There was no statistically significant difference in the MMSE, FAB data and mild cognitive impairment (MCI) prevalence among the groups. Lower rates of MoCA scale were associated with higher probability of frailty (odds ratio (OR) = 0.78; 95 confidence interval (CI) CI: 0.63–0.96, $p = 0.016$). The cut-off level of 26 and lower according MoCA has sensitivity 69% and specificity 50% to detect of high frailty risk (according FI). Questionnaire "Age is no barrier" has a sensitivity of 86% and a specificity of 53% to detect prefrailty (score 1–2) and a sensitivity of 69% and a specificity of 87% to detect the presence of frailty (score ≥ 3) regarding FI. Combined sensitivity of MoCA (≤ 26 score) and questionnaire "Age is no barrier" (≥ 3 score) of 78%, combined specificity of 69%. Higher rates of Beck anxiety inventory and GDS-15 were associated with frailty (OR = 1.12; 95 CI: 1.02–1.22, $p = 0.0134$ and OR = 1.39; 95 CI: 1.05–1.84, $p = 0.0201$, respectively). A higher index of the Beck anxiety inventory was also associated with mild cognitive impairment according MoCA (OR = 1.12; 95% CI: 1.04–1.2, $p = 0.003$). Arterial hypertension was significantly more common for women with FS ($\chi^2 = 4.23$, $p = 0.04$).

Conclusion. There was no significant association between MMSE, FAB, MCI prevalence and the severity of frailty in senior women due to the insufficient study power ($< 80\%$). MoCA cut-off ≤ 26 score is associated with higher burden of frailty. The questionnaire «Age is no barrier» is an acceptable screening method for determining the necessity of additional geriatric examination of independently living women over 60 years old. Higher rates of the Beck anxiety inventory, GDS-15, BMI, lower rates of MoCA scale and arterial hypertension are associated with high rates of FS and may be predictors for the frailty progression.

Key words: frailty, cognitive disorders, mild cognitive impairment, dementia, anxiety, depression

For citation: Kodintcev A.N., Izmozherova N.V., Popov A.A., Volkova L.I. Assessment indexes of cognitive status, anxiety and depression in senior women with different severity of frailty. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):36–45. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-36-45

For correspondence: Kodintcev A.N., e-mail: antonkodintsev@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kodintcev A.N., <https://orcid.org/0000-0002-3978-8902>, e-mail: antonkodintsev@mail.ru

Izmozherova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, e-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Popov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, e-mail: art_popov@mail.ru

Volkova L.I., <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>, e-mail: lar-volkova@mail.ru

Received 03.11.2023
Accepted 05.02.2024

Сокращения: БТЛД — батарея тестов на лобную дисфункцию; ГШД-15 — гериатрическая шкала депрессии-15; ИСА — индекс старческой астении; КШОПС — краткая шкала оценки когнитивного статуса; МШОКФ — монреальская шкала оценки когнитивных функций; СА — старческая астения; СПА — старческая преастения, УКН — умеренные когнитивные нарушения.

Введение. Старение сопровождается появлением гериатрических симптомов — многофакторного возраст-ассоциированного клинического состояния, повышающего риск развития неблагоприятных исходов и функциональных нарушений [1]. В связи с этим врачи различных специальностей все чаще в практической деятельности сталкиваются с клиническими проявлениями синдрома старческой

астении (СА). СА — ключевой гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем, приводящий к повышенной уязвимости и воздействию эндогенных и экзогенных факторов на организм пожилого человека. СА достаточно распространена в старших возрастных стратах, достигая 10% у людей в возрасте от 65 до 75 лет и 50% у лиц старше 80 лет [2]. Старческая преастения (СПА) и СА чаще встречается у женщин, чем у мужчин [3]. В связи с изложенным возрастает необходимость своевременной диагностики и персонализации тактики ведения пациентов с СПА и высоким риском развития СА. Наличие сопутствующих заболеваний, умеренных когнитивных нарушений (УКН), тревожных и депрессивных расстройств приводят к дополнительной дезадаптации, ограничению повседневной и физической активности, что в свою очередь увеличивает скорость прогрессирования СА и требует проведения корректирующих мероприятий.

В условиях реальной клинической практики и ограниченного времени на приеме врач не успевает провести весь необходимый комплекс обследований: оценку когнитивного статуса различными шкалами, выраженности СА, степени тревоги, депрессии и т.д., в связи с чем возрастает риск гиподиагностики этих состояний и актуализируется необходимость поиска и изучения взаимосвязи различных клинических параметров с целью взаимной экстраполяции результатов и построения диагностических гипотез.

Цель исследования — изучение взаимосвязи показателей оценки когнитивных нарушений, тревоги, депрессии и СА у самостоятельно живущих женщин старше 60 лет, наблюдающихся амбулаторно.

Материал и методы. В одномоментное кросс-секционное исследование было включено 80 женщин старше 60 лет, наблюдавшихся в поликлинике института высокотемпературной электротехники Уральского отделения Российской академии наук г. Екатеринбурга. В результате комплексного клинического обследования в соответствии с критериями включения/исключения была сформирована основная клиническая выборка. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (18.12.2020).

Критерии включения: женский пол; возраст старше 60 лет; отсутствие декомпенсированной неврологической, психической и соматической патологии; подписание информированного согласия.

Критерии исключения: возраст менее 60 лет; наличие тяжелой декомпенсированной соматической, неврологической или психиатрической патологии; невозможность выполнения планируемых тестов ввиду тяжести состояния.

Для объективизации степени выраженности СА использовались валидизированные инструменты: опросник «Возраст не помеха» [2] и валидизированный в 2013 г. индекс старческой астении (ИСА) [4]. Показатели ИСА менее 0,1 соответствуют критериям

отсутствия признаков СА, значения от 0,1 до 0,21 позволяют диагностировать СПА, 0,21–0,3 — умеренная СА, более 0,3 — выраженная СА. Показатели опросника «Возраст не помеха» оценивались следующим образом: 0 — отсутствие признаков СА, 1–2 балла — признаки СПА, 3 балла и более — признаки СА.

Для оценки когнитивного статуса использовались три валидизированные шкалы: краткая шкала оценки когнитивного статуса (КШОПС) (англ. Mini-Mental State Examination (MMSE)), монреальская шкала оценки когнитивных функций (МШОКФ) (англ. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)), батарея тестов на лобную дисфункцию (БТЛД) (англ. Frontal Assessment Battery (FAB)). УКН диагностировались при показателях МШОКФ менее 26 баллов и КШОПС более 24 баллов. Результаты БТЛД интерпретировались в совокупности с показателями шкал КШОПС и МШОКФ. Дополнительно производилась оценка теста фонетических ассоциаций (воспроизведение слов за одну минуту на букву «Л») и семантических ассоциаций (воспроизведение слов за одну минуту из категории «растения»). Оценка степени тревожности и депрессии оценивалась с помощью шкалы тревоги Бека (англ. Beck Anxiety Inventory (BAI)) и гериатрической шкалы депрессии — ГШД-15 (англ. Geriatric Depression Scale (GDS-15)).

Статистический анализ — для расчета данных использовались статистические пакеты STATISTICA10, MedCalc, OpenEpi (<http://www.openepi.com>). Выбор критерия и теста для статистического анализа базировался на оценке нормальности распределения каждого параметра (критерий Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка). Если данные подчинялись закону нормального распределения, то для описания использовались значения среднего и стандартного отклонения, а анализ выполнялся с использованием параметрических методов. В остальных случаях описание производилось с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей, а для анализа использовались непараметрические тесты. Качественные данные сравнивались критерием хи-квадрат и точным критерием Фишера (при невозможности использования критерия хи-квадрат) ввиду независимости выборок. В работе применен ROC-анализ с оценкой области под кривой и расчетом оптимального порогового уровня (cut-off) с помощью индекса Юдена, логистическая одно- и многофакторная регрессия, множественная линейная регрессия. Уровень статистической значимости $p < 0,05$. В случае отрицательных результатов проводилась оценка вероятности ошибки второго рода, расчет мощности исследования.

Результаты. В исследование включено 80 женщин в возрасте старше 60 лет (средний возраст — $70,3 \pm 4,4$ года), разделенных в зависимости от значения ИСА на четыре группы (табл. 1).

Пациенты всех 4 групп значимо не различались по возрасту согласно данным дисперсионного анализа ANOVA ($F = 1,22, p = 0,309$). В общей группе исследования у 62 пациенток доминировала артериальная

Таблица 1

Основные демографические и клинические характеристики пациенток

Признаки старческой преастении/астении (по ИСА)	N	Средний возраст (лет)	Индекс массы тела	Артериальная гипертензия (абс/%)	Сахарный диабет 2-го типа (абс/%)	Высшее образование (абс/%)
Отсутствие признаков старческой астении	10	69,2 ± 2,3	27,45 ± 3,9	4 (40)	1 (10)	4 (40)
Старческая преастения	44	71,1 ± 4,8	26,94 ± 5	34 (77,3)	8 (18,2)	13 (29,5)
Умеренная старческая астения	20	69,3 ± 4,1	30,99 ± 5*	19 (95)*	3 (15)	11 (55)
Выраженная старческая астения	6	68,7 ± 3,5	32,3 ± 7,2*	5 (83)*	1 (16,7)	5 (83,3)
Всего	80			62	13	33

Примечание: * — различия достоверны на уровне значимости $p < 0,05$ в сравнении с группой без признаков старческой астении; ИСА — индекс старческой астении.

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients

Severity of frailty (according FI)	N	Mean age	Body mass index	Arterial hypertension (abs/%)	Type 2 diabetes mellitus (abs/%)	Higher education (abs/%)
Non-frail	10	69.2 ± 2.3	27.45 ± 3.9	4 (40)	1 (10)	4 (40)
Pre-frail	44	71.1 ± 4.8	26.94 ± 5	34 (77,3)	8 (18.2)	13 (29.5)
Mildly frail	20	69.3 ± 4.1	30.99 ± 5*	19 (95)*	3 (15)	11 (55)
More frail	6	68.7 ± 3.5	32.3 ± 7.2*	5 (83)*	1 (16.7)	5 (83.3)
Total	80			62	13	33

Note: * — the differences are significant at the level of $p < 0.05$ compared with the non-frail group; FI — frailty index.

Таблица 2

Результаты оценки когнитивного статуса

Признаки старческой астении (по ИСА)	МШОКФ	КШОПС	БТЛД	Тест семантических ассоциаций	Тест фонетических ассоциаций	УКН по МШОКФ и КШОПС (абс/%)
Отсутствие признаков старческой астении (N = 10)	27,5 (25 ÷ 28)	29 (27 ÷ 29)	15,5 (14 ÷ 18)	19,1 ± 5,3	11,4 ± 2,9	3 (42,8)
Старческая преастения (N = 44)	26 (25 ÷ 27)	28 (27 ÷ 29)	16 (14 ÷ 17)	16,5 ± 4,3	11,2 ± 3,7	14 (51,6)
Умеренная старческая астения (N = 20)	25 (24 ÷ 27)	28 (26 ÷ 29)	15 (14 ÷ 16)	19,2 ± 5,2	10,7 ± 4,18	13 (52)
Выраженная старческая астения (N = 6)	25 (24 ÷ 27)	27,5 (27 ÷ 29)	14,5 (14,5 ÷ 16)	18,5 ± 2,7	9,7 ± 2,9	3 (50)

Примечание: * — различия достоверны на уровне значимости $p < 0,05$ в сравнении с группой без признаков старческой астении; КШОПС — краткая шкала оценки когнитивного статуса; МШОКФ — монреальская шкала оценки когнитивных функций; БТЛД — батарея тестов на лобную дисфункцию.

Table 2

Results of cognitive assessment

Severity of frailty (according FI)	MMSE	MoCA	FAB	Semantic association test	Phonetic association test	MCI according MoCA and MMSE (abs/%)
Non-frail (N = 10)	27.5 (25 ÷ 28)	29 (27 ÷ 29)	15.5 (14 ÷ 18)	19.1 ± 5.3	11.4 ± 2.9	3 (42.8)
Pre-frail (N = 44)	26 (25 ÷ 27)	28 (27 ÷ 29)	16 (14 ÷ 17)	16.5 ± 4.3	11.2 ± 3.7	14 (51.6)
Mildly frail (N = 20)	25 (24 ÷ 27)	28 (26 ÷ 29)	15 (14 ÷ 16)	19.2 ± 5.2	10.7 ± 4.18	13 (52)
More frail (N = 6)	25 (24 ÷ 27)	27.5 (27 ÷ 29)	14.5 (14,5 ÷ 16)	18.5 ± 2.7	9.7 ± 2.9	3 (50)

Note: * — the differences are significant at the level of $p < 0.05$ compared with the non-frail group; MMSE — Mini-Mental State Examination; MoCA — Montreal Cognitive Assessment; FAB — Frontal Assessment Battery.

гипертензия (77,5%), у 13 — сахарный диабет 2-го типа (16,3%) (табл.1). Средний ИМТ = $28,32 \pm 5,12$; в группе пациенток с умеренной и выраженной СА отмечен значимо более высокий ИМТ по сравнению с пациентками со СПА и без СА по данным ANOVA ($F = 4,38$, $p = 0,007$).

На основании оценки точного критерия хи-квадрат было выявлено, что артериальная гипертензия значимо чаще встречается у пациенток со СА по сравнению с женщинами без СА ($\chi^2 = 4,23$,

$p = 0,04$). Достоверных различий распространенности артериальной гипертензии в группе пациенток с умеренной СА и в группе пациенток с выраженной СА выявлено не было ($\chi^2 = 0,86$, $p = 0,36$).

Взаимосвязи показателей когнитивного статуса и старческой астении. Результаты оценки клинических параметров когнитивного статуса для каждой группы приведены в табл. 2.

При проведении теста Краскела–Уоллиса достоверных различий показателей МШОКФ ($N = 5,02$,

$p = 0,17$), КШОПС ($N = 1,99, p = 0,57$), БТЛД ($N = 3,37, p = 0,34$) в группах выявлено не было. Однако, определялась отрицательная корреляция между показателями ИСА и МШОКФ (коэффициент корреляции Спирмена (S) = $-0,22, p < 0,05$), а также между показателем опросника «Возраст не помеха» и МШОКФ ($S = -0,24, p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная связь между МШОКФ и КШОПС ($S = 0,26, p < 0,05$), между МШОКФ и БТЛД ($S = 0,33, p < 0,05$), между МШОКФ и показателями теста фонетических ассоциаций ($S = 0,45, p < 0,05$). Несмотря на эмпирическое превалирование случаев с УКН в группах пациентов со СпА и СА, данное различие статистически не значимо ($\chi^2 = 2,52, p = 0,11$). Однако более высокий балл по шкале МШОКФ ассоциируется с более низкой вероятностью диагностики СА (отношение шансов (ОШ) = $0,78$, 95% доверительный интервал (ДИ): $0,63-0,96$). Результаты ROC-анализа демонстрируют умеренный уровень чувствительности (69%) и низкую специфичность (50%) для выявления высокого риска СА относительно ИСА при пороговом значении шкалы МШОКФ ≤ 26 баллов (рис. 1).

Согласно данным ANOVA, показатели тестов семантических и фонетических ассоциаций значительно не различались в группах с различной степенью выраженности СА ($F = 2,69, p = 0,07$) и $F = 0,194, p = 0,82$, соответственно) выявлена положительная корреляция показателей данных тестов между собой ($r = 0,37, p < 0,0008$).

Также коррелировали показатели опросника «Возраст не помеха» и ИСА ($S = 0,57, p < 0,05$). Так как заполнение опросника «Возраст не помеха» требует значительно меньше времени, чем валидизированного ИСА, была выполнена оценка чувствительности и специфичности данного теста для диагностики СпА и СА относительно ИСА. В связи с отсутствием значимых различий параметров опросника «Возраст не помеха» в группах пациенток с показателем ИСА $\geq 0,21$ (умеренная СА) и ИСА = $0,21-0,3$ (выраженная СА) по результатам подгруппового анализа ($p > 0,05$) данные группы были объединены в одну — группу пациенток со СА ($n = 26$). Более того, отсутствуют достоверные градации степени тяжести СА по результатам опросника «Возраст не помеха».

При проведении ROC-анализа было установлено, что чувствительность опросника «Возраст не помеха» для выявления СпА — $86,4\%$ (95% ДИ: $72,6-94,8$), специфичность — $52,8\%$ (95% ДИ: $35,5-69,6$), область под кривой (англ. area under curve, AUC) — $0,715$ ($p < 0,001$), отношение правдоподобия для положительного теста — $1,83$, для отрицательного теста — $0,26$. Для диагностики СА чувствительность — $69,2\%$ (95% ДИ: $48,2-85,7$), специфичность — $87,04\%$ (95% ДИ: $75,1-94,6$), отношение правдоподобия для положительного теста — $5,34$, для отрицательного теста — $0,35$, область под кривой — $-0,839, p < 0,001$, капша Козна = $57,4\%$ (рис. 2).

Таким образом, опросник «Возраст не помеха» обладает хорошей чувствительностью для диагностики СпА и умеренной чувствительностью для

диагностики СА при пороговом балле для СпА 1–2 и ≥ 3 баллов для СА.

При одновременном анализе шкалы МШОКФ (пороговый балл ≤ 26) и опросника «Возраст не помеха» 3 балла и более комбинированная чувствительность = 87% , комбинированная специфичность = 69% . Таким образом, одновременное тестирование с использованием данных шкал позволяет увеличить точность диагностики высокого риска СА.

Взаимосвязи показателей тревоги, депрессии и старческой астении. Результаты оценки клинических параметров тревоги и депрессии для каждой группы приведены в табл. 3.

Помимо корреляции показателей ИСА и опросника «Возраст не помеха», была выявлена корреляционная связь умеренной силы между параметрами ИСА, шкалой тревоги Бека ($S = 0,57, p < 0,05$) и гериатрической шкалой депрессии ($S = 0,42, p < 0,05$).

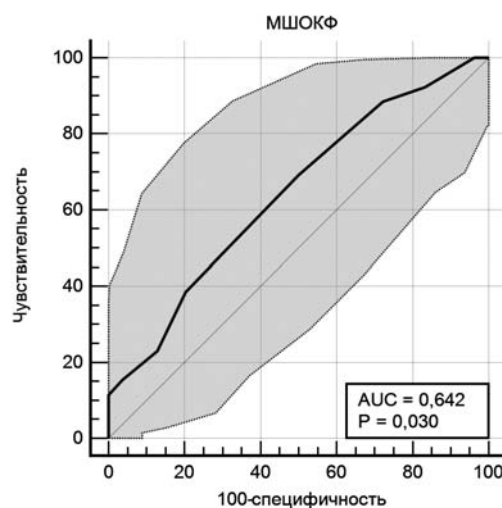


Рис. 1. ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности монреальской шкалы оценки когнитивных функций для диагностики старческой астении. МШОКФ — монреальская шкала оценки когнитивных функций

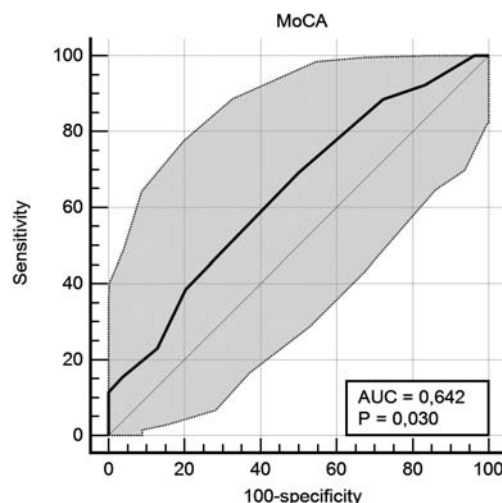


Fig. 1. ROC-curve of Montreal Cognitive Assessment sensitivity and specificity for frailty diagnosis. MoCA — Montreal Cognitive Assessment.

Таблица 3

Значения шкалы тревоги Бека и гериатрической шкалы депрессии-15 у пациенток с различной степенью выраженности старческой астении

Признаки старческой астении (на основании ИСА)	Шкала тревоги Бека	Гериатрическая шкала депрессии-15
Отсутствие признаков старческой астении	4,5 (2 ÷ 6)*	2,5 (1 ÷ 3)
Старческая преастения	11 (6,5 ÷ 16)*	3 (2 ÷ 5)
Умеренная старческая астения	20 (11 ÷ 30)*	6 (4 ÷ 7)*
Выраженная старческая астения	19,5 (11 ÷ 30)*	5 (4 ÷ 6)*

Примечание: * — различия достоверны на уровне значимости $p < 0,01$ в сравнении с группой без признаков старческой астении.

Table 3

Indexes of Beck anxiety inventory and geriatric depression scale-15 in patients with different frailty severity

Severity of frailty (according FI)	Beck anxiety inventory	Geriatric depression scale-15
Non-frail	4.5 (2 ÷ 6)*	2.5 (1 ÷ 3)
Pre-frail	11 (6,5 ÷ 16)*	3 (2 ÷ 5)
Mildly frail	20 (11 ÷ 30)*	6 (4 ÷ 7)*
More frail	19.5 (11 ÷ 30)*	5 (4 ÷ 6)*

Note: * — the differences are significant at the level of $p < 0.01$ compared with the non-frail group.

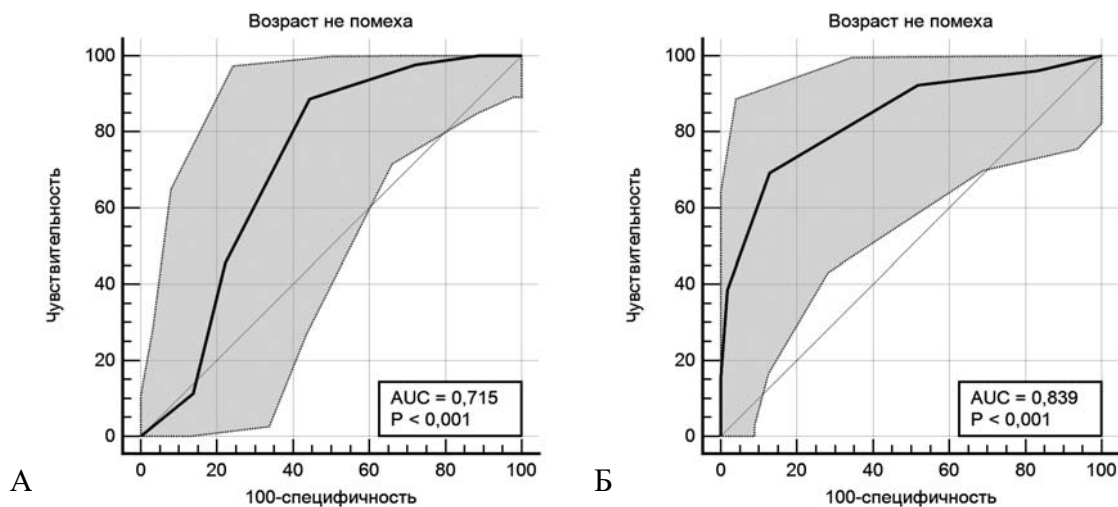


Рис. 2. ROC-кривые оценки чувствительности и специфичности опросника «Возраст не помеха» для диагностики старческой преастении и старческой астении: А — ROC кривая для диагностики старческой преастении на основании опросника «Возраст не помеха» при показателе 2 балла относительно ИСА; Б — ROC кривая для диагностики старческой астении на основании опросника «Возраст не помеха» при показателе 3 балла и более относительно ИСА

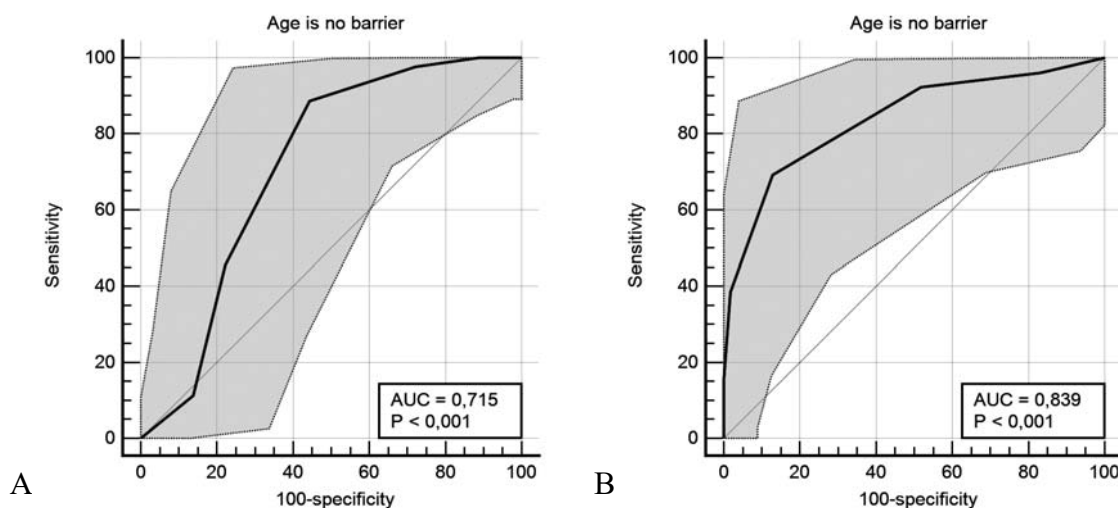


Fig. 2. ROC-curves of questionnaire “Age is no barrier” sensitivity and specificity for frailty and prefrailty diagnosis: A — ROC-curve of questionnaire “Age is no barrier” for prefrailty diagnosis regarding FI at cut-off level of 1–2; B — ROC-curve of questionnaire “Age is no barrier” for frailty diagnosis regarding FI at cut-off level of ≥ 3

Параметры шкалы тревоги Бека и ГШД-15 характеризовались прямой корреляцией ($S = 0,36$, $p < 0,05$). Показатели гериатрической шкалы депрессии и шкалы тревоги Бека значимо различались в группах с разной степенью выраженности СА ($N = 22,2$, $p = 0,0001$ и $N = 13,5$, $p = 0,0036$ соответственно). Однако в связи с отсутствием достоверных различий данных показателей в группе пациенток с умеренной СА и с выраженной СА по данным подгруппового анализа данные группы были объединены в единую когорту пациенток со старческой астенией ($n = 26$ пациенток).

При построении модели множественной логистической регрессии с учетом возраста, показателей МШОКФ, КШОПС, БТЛД, тестов семантических и фонетических ассоциаций, ГШД-15, шкалы тревоги Бека было выявлено, что более высокий показатель шкалы тревоги Бека и ГШД-15 ассоциировался с более высокой вероятностью выявления СА по данным ИСА (ОШ = 1,12; 95% ДИ: 1,02–1,22, $p = 0,0134$ и ОШ = 1,39; 95% ДИ: 1,05–1,84, $p = 0,02010$).

Значения шкалы тревоги Бека и гериатрической шкалы депрессии имели отрицательную корреляцию с показателями МШОКФ ($S = -0,42$, $p < 0,05$ и $S = -0,25$, $p < 0,05$ соответственно). Несмотря на корреляцию показателей, только параметры шкалы тревоги Бека достоверно ассоциировались с умеренными когнитивными нарушениями, диагностированными на основании МШОКФ (ОШ = 1,12; 95% ДИ: 1,04–1,2, $p = 0,003$).

Обсуждение. В систематическом обзоре и метаанализе 46 обсервационных исследований (всего 120 805 респондентов) частота СПА у женщин составила 173,2 на 1000 человеко-лет, у мужчин — 129 на 1000 человеко-лет, частота СА у женщин: 44,8 на 1000 человеко-лет, у мужчин: 24,3 на 1000 человеко-лет [5]. Как и в изучаемой выборке, женщины с СА имели больший показатель ИМТ, принимали большее число лекарственных препаратов, а также имели более высокие шансы развития заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы, метаболических нарушений и мышечно-скелетной патологии [6]. Показано, что развитие и прогрессирование СА значимо увеличивает риск неблагоприятных событий и исходов. [7]. Ассоциация СА с развивающимися в пожилом возрасте заболеваниями активно изучается. Интересным представляется наличие обратной взаимосвязи показателей МШОКФ и ИСА, что позволяет предположить потенциальную взаимосвязь когнитивных нарушений и СА. Данная ассоциация подтверждается ранее опубликованными систематическими обзорами когортных и кросс-секционных исследований. В систематическом обзоре и метаанализе 5 исследований, включивших 14 302 респондентов в возрасте 66–76 лет за период наблюдения от 3 до 5 лет было выявлено увеличение относительного риска (ОР) развития деменции у пациентов со СА (ОР = 1,47, 95% ДИ: 0,89–2,40), а при комбинации СА и УКН риск значительно возрастал (ОР = 5,36 95% ДИ: 3,26–8,81) [8]. Развитие СА значимо ассоциировалось с риском развития как болезни Альцгеймера

(БА), так и сосудистой деменции. Более того, у женщин со СА риск БА может быть выше, чем у мужчин [9]. Несмотря на то что в работе G. Kojima и соавт. указывается на отсутствие достоверного увеличения риска БА и сосудистой деменции у пациентов со СПА, в исследовании L. Zheng и соавт. сочетание СПА и когнитивных нарушений характеризовалось более высоким риском развития деменции по сравнению с респондентами без УКН. Также авторы выявили увеличение риска деменции у пациентов с когнитивной астенией [10]. В крупном систематическом обзоре M.K. Borges и соавт., выполненном на основании 6 исследований (всего 14 657 пациентов, средний возраст 73,3 года) также подтверждаются данные G. Grande и соавт. и G. Kojima и соавт. об увеличении риска гериатрических когнитивных нарушений у респондентов со СА (комбинированное ОР = 1,80, 95% ДИ: 1,11–2,92, $p = 0,02$), несмотря на значительную гетерогенность включенных в обзор работ [11]. Интересным фактом является больший риск развития деменции при сочетании именно неамнестического типа УКН и СА по сравнению с амнестическим вариантом УКН [12]. Отсутствие статистически значимой взаимосвязи СА и состояния когнитивных функций (КШОПС, БТЛД, распространенность УКН) в настоящем исследовании может быть обусловлено главным образом ошибкой второго рода, то есть недостаточной мощностью исследования ($< 80\%$). На высокую вероятность ложноотрицательного результата указывает наличие корреляции параметров оценки когнитивного статуса КШОПС, БТЛД с МШОКФ, которая в свою очередь имеет корреляцию с опросником «Возраст не помеха» и ИСА. Так как именно МШОКФ является более точной по сравнению с КШОПС для диагностики УКН, то полученные данные позволяют сделать вывод о достоверной взаимосвязи СА и когнитивной дисфункции [13].

В отечественной литературе представлены данные о взаимосвязи изменений показателей шкалы «Возраст не помеха» и оригинального ИСА с предложенной пороговой точкой для диагностики СА — 3 и более баллов [14]. Однако в клинических рекомендациях, посвященных диагностике и лечению СА, пороговой точкой диагностики СА по данным опросника «Возраст не помеха» является 5 баллов и более [2]. Чувствительность опросника «Возраст не помеха» для диагностики высокого риска СА при пороговой точке 5 баллов и более составляет 46,7%, в то время как при пороговой точке 3 балла и более — 86,7% [15]. Так как опросник «Возраст не помеха» является скрининговым исследованием, то более важным компонентом является именно высокая чувствительность, что позволяет уменьшить количество ложноотрицательных результатов. В настоящей работе чувствительность опросника «Возраст не помеха» составила 69%, специфичность 87%, что может быть связано с использованием других референсных значений ИСА. Например, в работе О.Н. Ткачевой и соавт. выполнено сравнение опросника «Возраст не помеха» с оригинальным ИСА, пороговыми значениями которого для диагностики

СПА являлись 0,21–0,35, а для диагностики СА $> 0,35$ [15]. Оптимальной пороговой точкой диагностики СА по данным опросника «Возраст не помеха» авторы также определили 3 балла и более. В настоящем исследовании использовалось пороговое значение ИСА для диагностики СА – 0,21, что обусловлено результатами валидации ИСА для пожилых пациентов, наблюдающихся амбулаторно в рамках канадского обследования состояния здоровья населения [4]. Тем не менее каппа Коэна в обоих случаях находилась в пределах 0,41–0,60, что свидетельствует об умеренном уровне согласия двух диагностических тестов (43,3% в работе О.Н. Ткачевой и соавт. и 57,4% в настоящем исследовании). Более того, опросник «Возраст не помеха» обладает высокой чувствительностью для диагностики СПА (86,4%), но данный показатель сопряжен с невысокой специфичностью (52,8%) при показателе 2 балла и, как следствие, с высоким количеством ложноположительных результатов относительно валидизированного ИСА [4]. Таким образом, точность опросника «Возраст не помеха» относительно модели накопления дефицитов может напрямую зависеть от выбранной в качестве референса модели ИСА. Показатель в 3 балла и более рекомендован для рассмотрения необходимости комплексной гериатрической оценки пациента, так как именно данный пороговый уровень позволяет значительно увеличивать чувствительность теста для диагностики высокого риска СА [15]. Пороговый уровень 5 баллов и более, как предложено в клинических рекомендациях, обладает высокой специфичностью, но очень низкой чувствительностью, что не позволяет использовать данный показатель в качестве скринингового [2].

Тревожное и депрессивное расстройство нередко сочетаются с синдромом СА. В условиях ежедневной клинической практики различные формы тревожности и депрессии не диагностируются, что приводит к эмоциональному стрессу и ухудшению качества жизни, а также ассоциируются с риском развития и прогрессирования различной соматической патологии и низкой приверженности пациентов к выполнению рекомендаций [16, 17].

В возрастных стратах старше 55 лет депрессивное расстройство, СА или их сочетание встречаются в 10% случаев [18]. Опубликованы данные, свидетельствующие о более высоком риске развития и прогрессирования старческой астении у пожилых людей с депрессивным расстройством [19, 20]. В то же время в бразильской и китайской выборках депрессия не приводила к увеличению вероятности развития СА, что требует дополнительного анализа не только медицинских, но и социально-культурологических аспектов жизни лиц старшего возраста [21, 22].

Сочетание депрессии и СА характеризует дезадаптацию в различных функциональных доменах жизни. Так, у пациентов с СА и депрессией наблюдается более медленная скорость ходьбы и более выраженная общая слабость, что обуславливает более высокий риск преждевременной смерти у женщин,

но не у мужчин [23]. Помимо ассоциации с депрессией СПА и СА значимо связаны с клинически выраженным тревожным расстройством, наличие которого, в свою очередь, увеличивает риск развития депрессии [24]. Более того, тревожное расстройство независимо ассоциируется с увеличением риска развития СА [25]. Сочетание тревожного и депрессивного расстройства у лиц старше 60 лет значимо повышает вероятность выявления как СПА так и СА [26]. Эти данные согласуются с результатами настоящего исследования. В частности, значимо более высокие значения шкалы тревоги Бека и ГШД-15 выявлены в группе СА. Также у пациенток с УКН по данным МШОКФ наблюдался более высокий уровень тревожности, но не депрессии. Значения шкалы тревоги Бека и ГШД-15 имеют обратную корреляцию с показателями шкалы МШОКФ. Однако кросс-секционный дизайн не позволяет установить первичность или вторичность данных состояний, а только выявить их ассоциации.

Взаимосвязь тревоги, депрессии и СА обусловлена схожими патохимическими и патофизиологическими процессами в иммунной и автономной нервной системе, а также метаболическими и митохондриальными нарушениями, приводящими к недостатку синтеза и репертуарному дисбалансу основных нейромедиаторов, цитокинов, внутриклеточных мессенджеров и других факторов, обеспечивающих адаптацию [27, 28]. Важным общим патологическим аспектом данных состояний является развитие субклинически протекающих системных процессов: эндотелиальной дисфункции, дерегуляции гипоталамо-гипофизарной сети и хронического воспаления [19].

Ограничения и преимущества исследования. Одномоментное кросс-секционное исследование не позволяет выявить причинно-следственные связи наблюдаемых феноменов. Кроме того, выборка состояла из амбулаторных пациентов женского пола старше 60 лет, что не позволяет экстраполировать результаты для других групп населения. Мощностью исследования для оценки показателей шкалы КШОПС и БТЛД составила менее 80%, что предполагает ложноотрицательные результаты взаимосвязи данных параметров с показателями оценки СА. Диагностика СА осуществлялась на основании модели накопления дефицитов (индекса СА), модель L.P. Fried и соавт. не использовалась. Диагностика когнитивных нарушений, тревоги и депрессии использовалась на основе распространенных валидизированных шкал без дополнительно углубленного нейропсихологического обследования. В то же время, однородный характер выборки, достаточно строгие критерии отбора, доступность стандартизированных инструментов оценки и соответствие выявленных тенденций данным других исследователей позволяют рассчитывать на получение более значимых результатов.

Заключение. В выборке самостоятельно живущих женщин старше 60 лет не было выявлено статистически значимой связи показателей КШОПС

и БТЛД, что может быть обусловлено недостаточной мощностью исследования и требует увеличения выборки. Более низкий балл по МШОКФ ассоциируется с более высокой вероятностью СА. Пороговый балл 26 и менее по МШОКФ имеет 69% чувствительность для выявления высокого риска СА. Опросник «Возраст не помеха» может использоваться в качестве скринингового метода диагностики СПА (≤ 2 балла) и СА (3 балла и более), однако необходимо учитывать клинический контекст и при сомнительных результатах рекомендуется дополнительное более развернутое обследование, в частности комплексное гериатрическое исследование. У женщин со СА выявлен значимо более высокий уровень тревоги, депрессии, а также более высокая частота артериальной гипертензии и больший ИМТ. Выявление этих состояний у женщин старшего возраста может служить дополнительным поводом для исключения развития СА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Proietti M., Cesari M. Frailty: What Is It? *Advances in experimental medicine and biology*. 2020;1216:1–7. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_1
2. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;0(1):11–46. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorobyeva N.M., Ostapenko V.S., Mkhitarayan E.A., Sharashkina N.V., Tyukhmenev E.A., Per-everzev A.P., Dudinskaya E.N. Clinical guidelines frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine (Rossijskij zhurnal geriatricheskoy mediciny)*. 2020;1:11–46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
3. Tembo M.C., Mohebbi M., Holloway-Kew K.L., Gaston J., Brennan-Olsen S.L., Williams L.J., Kotowicz M.A., Pasco J.A. The Predictability of Frailty Associated with Musculoskeletal Deficits: A Longitudinal Study. *Calcified tissue international*. 2021;109(5):525–533. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00865-w>
4. Hoover M., Rotermann M., Sanmartin C., Bernier J. Validation of an index to estimate the prevalence of frailty among community-dwelling seniors. *Health reports*. 2013;24(9):10–17. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2013009/article/11864-eng.pdf>
5. Ofori-Asenso R., Chin K.L., Mazidi M., Zomer E., Ilomaki J., Zullo A.R., Gasevic D., Ademi Z., Korhonen M.J., LoGiudice D., Bell J.S., Liew D. Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 2019;2(8):e198398. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8398>
6. Tembo M.C., Holloway-Kew K.L., Sui S.X., Dunning T., Low A.C.H., Yong S.J., Ng B.L., Brennan-Olsen S.L., Williams L.J., Kotowicz M.A., Pasco J.A. Prevalence of Frailty in Older Men and Women: Cross-Sectional Data from the Geelong Osteoporosis Study. *Calcified tissue international*. 2020;107(3):220–229. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00713-3>
7. Vermeiren S., Vella-Azzopardi R., Beckwée D., Habbig A.K., Scafoglieri A., Jansen B., Bautmans I. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(12):1163.e1–1163.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.010>
8. Grande G., Haaksma M.L., Rizzuto D., Melis R.J.F., Marengoni A., Onder G., Welmer A.K., Fratiglioni L., Vetrano D.L. Co-occurrence of cognitive impairment and physical frailty, and incidence of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2019;107:96–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubio-rev.2019.09.001>
9. Kojima G., Taniguchi Y., Iliffe S., Walters K. Frailty as a Predictor of Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and All Dementia Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(10):881–888. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.05.013>
10. Zheng L., Li G., Gao D., Wang S., Meng X., Wang C., Yuan H., Chen L. Cognitive frailty as a predictor of dementia among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2020;87:103997. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.103997>
11. Borges M.K., Canevelli M., Cesari M., Aprahamian I. Frailty as a Predictor of Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*. 2019;6:26. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00026>
12. Ward D.D., Wallace L.M.K., Rockwood K. Frailty and Risk of Dementia in Mild Cognitive Impairment Subtypes. *Annals of neurology*. 2021;89(6):1221–1225. <https://doi.org/10.1002/ana.26064>
13. Ciesielska N., Sokołowski R., Mazur E., Podhorecka M., Polak-Szabela A., Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatria polska*. 2016;50(5):1039–1052. <https://doi.org/10.12740/PP/45368>
14. Бельдиев С.Н., Андреева Е.В., Березина Е.И., Егорова И.В., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Целесообразность скрининга синдрома старческой астении у пожилых пациентов с артериальной гипертензией: возраст не помеха? *Медицина*. 2021;9(1):36–57. [Bel'diev S.N., Andreeva E.V., Berezina E.I., Egorova I.V., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Feasibility of Screening for Frailty in Elderly Patients with Arterial Hypertension: Age Is Not A Hindrance? *Medicine (Medicina)*. 2021;9(1):36–57. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2021-9-1-36-57>
15. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Мхитарян Э.А., Онучина Ю.С., Лысенков С.Н. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии*. 2017;30(2):236–242. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Mkhitarayan E.A., Onuchina U.S., Lysenkov S.N. Validation of the questionnaire for screening frailty. *Advances in Gerontology (Uspehi gerontologii)*. 2017;30(2):236–242. (In Russ.)]. http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2017-30-02.pdf
16. Ni Mhaoláin A.M., Fan C.W., Romero-Ortuno R., Cogan L., Cunningham C., Kenny R.A., Lawlor B. Frailty, depression, and anxiety in later life. *International psychogeriatrics*. 2012;24(8):1265–1274. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002110>
17. Попов А.А., Изможерова Н.В., Обоскалова Т.А., Фоминых М.И., Тагильцева Н.В., Санникова О.Ю., Гаврилова Е.И., Сафьяник Е.А., Козулина Е.В. Оценка влияния коморбидной патологии на эффективность и продолжительность гормональной терапии женщин с климактерическим синдромом. *Уральский медицинский журнал*. 2013;109(4):76–80. [Popov A.A., Izmozherova N.V., Oboskalova T.A., Fominykh M.I., Tagiltseva N.V., Sannikova O.Y., Gavrilova E.I., Safianik E.A., Kozulina E.V. Assessment of co-

- morbidity influence on efficacy and longevity of hormonal therapy in symptomatic climacteric women. *Ural Medical Journal (Ural'skij medicinskij zhurnal)*. 2013;109(4):76–80. (In Russ.]. <http://elib.usma.ru/handle/usma/15040>
18. Vaughan L., Corbin A.L., Goveas J.S. Depression and frailty in later life: a systematic review. *Clinical interventions in aging*. 2015;10:1947–1958. <https://doi.org/10.2147/CIA.S69632>
 19. Soysal P., Veronese N., Thompson T., Kahl K.G., Fernandes B.S., Prina A.M., Solmi M., Schofield P., Koyanagi A., Tseng P.T., Lin P.Y., Chu C.S., Cosco T.D., Cesari M., Carvalho A.F., Stubbs B. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2017;36:78–87. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.03.005>
 20. Wang X., Shen K. The Reciprocal Relationship between Frailty and Depressive Symptoms among Older Adults in Rural China: A Cross-Lag Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(5):593. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050593>
 21. Da Mata F.A.F., Miranda Forte Gomes M., Lício Ferreira Santos J., Aparecida de Oliveira Duarte Y., Gomes Pereira M. Depression and frailty in older adults: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247766>
 22. Cao L., Zhou Y., Liu H., Shi M., Wei Y., Xia Y. Bidirectional Longitudinal Study of Frailty and Depressive Symptoms Among Older Chinese Adults. *Frontiers in aging neuroscience*. 2022;14:791971. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.791971>
 23. Brown P.J., Roose S.P., Fieo R., Liu X., Rantanen T., Sneed J.R., Rutherford B.R., Devanand D.P., Avlund K. Frailty and depression in older adults: a high-risk clinical population. *American journal of geriatric psychiatry*. 2014;22(11):1083–1095. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.04.010>
 24. Staples W.H., Kays A., Richman R. Examination of the Correlation Between Physical and Psychological Measures in Community-Dwelling Older Adults. *Clinical interventions in aging*. 2020;15:293–300. <https://doi.org/10.2147/CIA.S239053>
 25. Bernal-López C., Potvin O., Avila-Funes J.A. Frailty is associated with anxiety in community-dwelling elderly adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(12):2373–2374. <https://doi.org/10.1111/jgs.12014>
 26. Zhao W., Zhang Y., Liu X., Yue J., Hou L., Xia X., Zuo Z., Liu Y., Jia S., Dong B., Ge N. Comorbid depressive and anxiety symptoms and frailty among older adults: Findings from the West China health and aging trend study. *Journal of affective disorders*. 2020;277:970–976. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.070>
 27. Brown P.J., Rutherford B.R., Yaffe K., Tandler J.M., Ray J.L., Pott E., Chung S., Roose S.P. The Depressed Frail Phenotype: The Clinical Manifestation of Increased Biological Aging. *American journal of geriatric psychiatry*. 2016;24(11):1084–1094. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.06.005>
 28. Aprahamian I., Borges M.K., Hanssen D.J.C., Jeuring H.W., Oude Voshaar R.C. The Frail Depressed Patient: A Narrative Review on Treatment Challenges. *Clinical interventions in aging*. 2022;17:979–990. <https://doi.org/10.2147/CIA.S328432>

Поступила 03.11.2023

Принята к печати 05.02.2024

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

Г.В. Ларин, Е.М. Ларина, А.И. Раевская, И.А. Вышлова, С.М. Карпов

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Резюме

Цель работы: определить клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза (РС) на примере Ставропольского края.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 655 медицинских карт пациентов за 2021–2022 гг., госпитализированных в неврологическое отделение многопрофильного стационара с диагнозом РС. Оценивались возраст, пол, место жительства пациента, возраст дебюта заболевания, тип течения РС, степень инвалидизации, скорость прогрессирования заболевания. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel, Statistica 10.

Результаты. Частота встречаемости РС за указанный период составила 22,7 на 100 000 населения. Доля женщин составила — 70,2%, мужчин — 29,8%. Средний возраст — $40,04 \pm 10,8$ года. Подавляющее большинство случаев дебюта РС (83,2%) происходит в возрасте от 21 до 50 лет — у 82,8% женщин и 84% мужчин. При анализе степени выраженности неврологического дефицита средний показатель по расширенной шкале нарушений жизнедеятельности Куртцке составил $3,53 \pm 1,7$ балла. Скорость прогрессирования составила — $1,21 \pm 1,1$ балла в год, что соответствует быстрому темпу. Среди госпитализированных 65,4% имеют группу инвалидности: третью — 41,9% (275 пациентов), вторую — 21,4% (140 пациентов), первую — 2,1% (14 пациентов).

Заключение. Ставропольский край относится к регионам с умеренным риском развития рассеянного склероза. Результаты работы могут быть полезны при планировании медико-социальной помощи на отдельных территориях края.

Ключевые слова: рассеянный склероз, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

Для цитирования: Ларин Г.В., Ларина Е.М., Раевская А.И., Вышлова И.А., Карпов С.М. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Ставропольском крае. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):46–51. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-46-51

Для корреспонденции: Раевская А.И., e-mail: nastya_raevskaya96@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Ларин Г.В., <https://orcid.org/0009-0004-1402-4481>; e-mail: Gleb_larin10@inbox.ru

Ларина Е.М., <https://orcid.org/0009-0002-1128-6035>; e-mail: EvaShapovalova1@yandex.ru

Раевская А.И., <https://orcid.org/0000-0002-4084-3307>; e-mail: nastya_raevskaya96@mail.ru

Вышлова И.А., <https://orcid.org/0000-0001-9187-8481>; e-mail: irisha2801@yandex.ru

Карпов С.М. <https://orcid.org/0000-0003-1472-6024>; e-mail: karpov25@rambler.ru

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MULTIPLE SCLEROSIS IN STAVROPOL REGION

G.V. Larin, E.M. Larina, A.I. Raevskaya, I.A. Vyshlova, S.M. Karpov

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune, inflammatory and degenerative disease of the central nervous system and is the most common neurological disorder in young people.

Purpose: to determine the clinical and epidemiological features of multiple sclerosis using the example of the Stavropol region (SR).

Materials and methods. A retrospective analysis of 655 medical records of patients for 2021–2022, hospitalized in the neurological department of a multidisciplinary hospital with a diagnosis of MS, was carried out. The age, gender, place of residence of the patient, age of onset of the disease, type of MS, degree of disability, and rate of disease progression were assessed. Statistical processing was carried out using Microsoft Excel and Statistica 10 software.

Results. The incidence of MS during this period was 22.7 per 100,000 population. The share of women was 70.2%, men — 29.8%. Average age — 40.04 ± 10.8 years. The vast majority of cases of onset of MS (83.2%) occur between the ages of 21 and 50 years — 82.8% of women and 84% of men. When analyzing the severity of neurological deficit, the average score on the extended Kurtzke scale of disability was 3.53 ± 1.7 points. The rate of progression was 1.21 ± 1.1 points per year, which corresponds to a fast pace. Among those hospitalized, 65.4% have a disability group: third — 41.9% (275 patients), second — 21.4% (140 patients), first — 2.1% (14 patients).

Conclusion. The Stavropol Territory is one of the regions with a moderate risk of developing multiple sclerosis. The results of the work may be useful in planning medical and social care in certain territories of this region.

Key words: multiple sclerosis, epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment, drugs that modify the course of multiple sclerosis

For citation: Larin G.V., Larina E.M., Raevskaya A.I., Vyshlova I.A., Karpov S.M. Epidemiological characteristics of multiple sclerosis in Stavropol region. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):46–51. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-46-51

For correspondence: Raevskaya A.I., e-mail: nastya_raevskaya96@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Larin G.V. <https://orcid.org/0009-0004-1402-4481>; e-mail: Gleb_larin10@inbox.ru

Larina E.M. <https://orcid.org/0009-0002-1128-6035>; e-mail: EvaShapovalova1@yandex.ru

Raevskaya A.I. <https://orcid.org/0000-0002-4084-3307>; e-mail: nastya_raevskaya96@mail.ru

Vyshlova I.A. <https://orcid.org/0000-0001-9187-8481>; e-mail: irisha2801@yandex.ru

Karpov S.M. <https://orcid.org/0000-0003-1472-6024>; e-mail: karpov25@rambler.ru

Received 16.11.2023

Accepted 17.12.2023

Сокращения: ВАРС — высокоактивный рассеянный склероз; ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; ППРС — прогрессирующий рассеянный склероз; РРС — ремитирующий рассеянный склероз; РС — рассеянный склероз; СК — Ставропольский край; EDSS — Expanded Disability Status Scale.

Введение. Эпидемиологические исследования играют ключевую роль в рациональном планировании и оказании медицинской помощи, предоставляя важную информацию, имеющую практическую значимость. Они не только оценивают заболеваемость и демографические характеристики пациентов, но также анализируют изменяющиеся факторы окружающей среды, временные тенденции и клинические проявления заболевания, позволяют выявлять факторы риска развития или неблагоприятного течения заболевания, что особенно важно при изучении таких мультифакториальных заболеваний, как рассеянный склероз (РС) [1]. РС — это хроническое аутоиммунное, воспалительное и дегенеративное заболевание центральной нервной системы, являющееся наиболее распространенным неврологическим расстройством у молодых людей. Он опосредован аномальным аутоиммунным ответом у генетически предрасположенных людей, у которых несколько факторов окружающей среды могут повлиять на развитие и прогрессирование заболевания [2].

На сегодняшний день в мире, по данным Международной федерации рассеянного склероза (англ. Multiple Sclerosis International Federation), 2,8 млн человек страдают РС [3, 4]. Имеющиеся данные систематических обзоров, продольных исследований и национальных или региональных регистров свидетельствуют о росте глобальной распространенности заболевания за последние десятилетия. Этот рост, по-видимому, оправдан лишь отчасти широким применением магнитно-резонансной томографии (МРТ), и есть данные, свидетельствующие о реальном увеличении распространенности заболевания [2]. Показатель 248 случаев на 100 000

жителей зарегистрирован в нескольких зонах на севере Шотландии [5], в Канаде распространенность 313 случаев на 100 000 населения зарегистрирована в Саскачеване [6] и 261 случаев на 100 000 населения — в Онтарио [7]. Заболеваемость РС растет в самых южных районах планеты, в то время как в Северной Европе и Северной Америке она остается стабильной с 1980 г., способствуя ослаблению классического широтного градиента, описанного J.F. Kurtzke [8]. Данные по заболеваемости РС в России разнятся [9]. По сведениям Научного центра неврологии РАН, это более 150 тысяч больных, по данным Министерства здравоохранения РФ — более 52 тысяч. Большая разница в цифрах обусловлена несовершенством системы учета и отсутствием единого регистра пациентов [3].

Анализ частоты встречаемости РС в конкретном регионе, а также изучение его клинических и эпидемиологических характеристик позволяет определить способы улучшения организации помощи пациентам, оптимального управления заболеванием и повышения качества жизни [10, 11].

Цель исследования: определить клинико-эпидемиологические особенности РС на примере Ставропольского края.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 655 медицинских карт пациентов за 2021–2022 гг., госпитализированных в неврологическое отделение многопрофильного стационара с диагнозом РС по критериям МакДональда 2017 года. Проводилась оценка возраста, пола, места жительства пациента, возраста дебюта заболевания, типа течения РС, степени инвалидизации пациентов, скорости прогрессирования заболевания.

Для оценки тяжести клинического состояния и степени инвалидизации использовали расширенную шкалу нарушения жизнедеятельности Куртке (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) [12]. Скорость прогрессирования РС рассчитывали по отношению показателей EDSS на момент обследования к длительности болезни. Выделяют три варианта прогрессирования: медленный — менее 0,25 балла в год; умеренный — от 0,25 до 0,75 балла в год; быстрый — более 0,75 балла в год [13].

Таблица 1

Распределение госпитализированных больных по возрасту и полу

Возраст	Мужской пол		Женский пол	
	Абс.	%	Абс.	%
До 20	6	3,1	7	1,5
21–30	34	17,4	82	17,8
31–40	75	38,5	148	32,2
41–50	54	27,7	135	29,3
51–60	20	10,2	64	13,9
61–70	6	3,1	23	5
71–80	0	0	1	0,3
Всего	195	100%	460	100%

Для получения информации о численности населения городов и районов Ставропольского края использовались справочные материалы Федеральной службы государственной статистики. Распространенность РС рассчитывалась как количество больных с достоверным диагнозом «рассеянный склероз», проживающих на данной территории, на 100 тысяч населения в общей популяции.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel, Statistica 10. Результаты представлены в виде выборочного среднего (М) с указанием среднеквадратичного отклонения. Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. Среди пациентов с РС доля женщин составила — 70,2%, мужчин — 29,8%. Средний возраст пациентов составил $40,04 \pm 10,8$ года. Распределение госпитализированных больных по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Возраст возникновения первых клинических проявлений РС представлен на рис. 1. Подавляющее большинство случаев дебюта РС (83,2%), происходит в возрасте от 21 до 50 лет — 82,8% женщин и 84% мужчин. Ранний дебют РС (до 18 лет) зарегистрирован у 44 (6,7%) пациентов. Поздний дебют заболевания (после 45 лет) выявлен у 56 (8,5%) пациентов.

Статистически достоверной разницы ($p > 0,05$) в среднем возрасте клинического дебюта РС между женщинами (31 ± 9 лет) и мужчинами (32 ± 9 лет) не выявлено.

В качестве первого симптома чаще встречаются нарушения чувствительности (36,2%), далее следуют двигательные нарушения и неврит зрительного нерва — 25,5 и 21,2% соответственно.

Длительность РС на момент обследования составила $6,09 \pm 6,7$ года, у женщин — $6,26 \pm 6,6$ года, у мужчин — $5,7 \pm 7,06$ года.

При оценке течения РС отмечено преобладание ремиттирующего типа (РРС) — 71,3% (467 пациентов), вторично-прогрессирующий тип (ВПРС) отмечен у 21,7% (141 пациент), первично-прогрессирующий тип (ППРС) за указанный период не выявлен. Высокоактивный РС (ВАРС) отмечен у 7% (47 пациентов). Прогрессированию рассеянного склероза могут способствовать различные факторы, которые сейчас активно изучаются.

Table 1

Distribution of hospitalized patients by age and gender

Age	Male		Female	
	Abs.	%	Abs.	%
Up to 20	6	3.1	7	1.5
21–30	34	17.4	82	17.8
31–40	75	38.5	148	32.2
41–50	54	27.7	135	29.3
51–60	20	10.2	64	13.9
61–70	6	3.1	23	5
71–80	0	0	1	0.3
Total	195	100%	460	100%

При анализе степени выраженности неврологического дефицита средний показатель по расширенной шкале нарушений жизнедеятельности Куртцке составил $3,53 \pm 1,7$ балла: у женщин — $3,51 \pm 1,73$, а у мужчин — $3,58 \pm 1,77$. Скорость прогрессирования составила $1,21 \pm 1,1$ балла в год, что соответствует быстрому темпу.

Прогрессирующий характер РС приводит к нарушению качества жизни больных и их инвалидизации [15, 16]. Среди госпитализированных 65,4% имеют группу инвалидности: третью — 41,9% (275 пациентов), вторую — 21,4% (140 пациентов), первую — 2,1% (14 пациентов). С увеличением возраста и продолжительности болезни наблюдается тенденция повышения частоты и степени инвалидизации [17]. У пациентов в возрасте до 35 лет группу инвалидности имеют 46,2% человек, преобладающими являются случаи III группы инвалидности. В возрастном

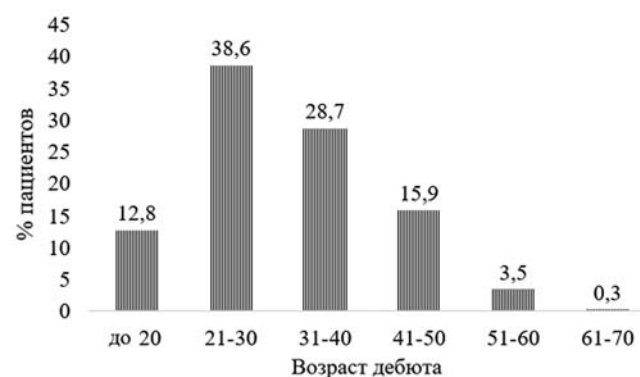


Рис. 1. Распределение больных по возрасту дебюта РС

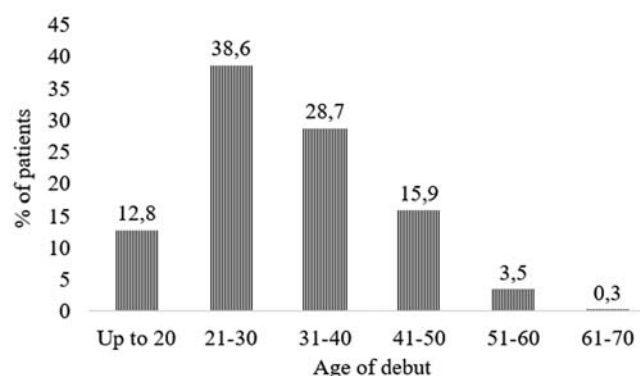


Fig. 1. Distribution of patients by age of onset of MS

Таблица 2

Структура назначения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза

Линия терапии	Международное непатентованное наименование	Абс.	%
Первая линия	Глатирамера ацетат	41	6,2
	Интерферон бета-1a	50	7,6
	Интерферон бета-1b	336	51,3
Вторая линия	Окрелизумаб	17	2,5
Итого		444	67,8

Table 2

The structure of prescribing multiple sclerosis disease-modifying drugs

Line therapy	International non-proprietary name	Abs.	%
First line	Glatiramer acetate	41	6.2
	Interferon beta-1a	50	7.6
	Interferon beta-1b	336	51.3
Second line	Ocrelizumab	17	2.5
Total		444	67.8

диапазоне от 36 до 55 лет доля инвалидов — 74,9%, с увеличением числа пациентов со II, при сохранении преобладания III группы инвалидности. У пациентов в возрасте 56 лет и старше уровень инвалидности составляет 85,5% с преобладанием III

и значительным увеличением числа пациентов со II группой инвалидности (рис. 2).

Данные о структуре и частоте назначения препаратов, изменяющие течение РС (ПИТРС) представлены в табл. 2.

Обсуждение. Несмотря на значимость проблемы РС, существует недостаток эпидемиологических данных о распространенности патологии в различных регионах нашей страны. Знание географического распределения, этиопатогенеза заболевания улучшает понимание эндогенных и экзогенных причин РС [18, 19]. J.F. Kurtzke выделял в географическом распространении РС 3 зоны риска в зависимости от превалентности (число случаев РС на 100 000 населения на определенный момент времени): зоны высокого риска с показателями превалентности выше 30; зоны среднего риска — от 5 до 25 и зоны низкого риска с показателями превалентности ниже 5 [20].

Ставропольский край (СК) относится к Северо-Кавказскому федеральному округу. На 2023 г. численность населения СК составляет 2 891 204 человек. При анализе сведений о пациентах, госпитализированных за указанный период, установлено, что частота встречаемости РС составила 22,7 на 100 тыс. населения, выявлено неравномерное распределение патологии на территории СК — от 4,9 до 43,7 на 100 тыс. населения (рис. 3).



Рис. 2. Показатели инвалидизации пациентов по возрастным группам (% пациентов)

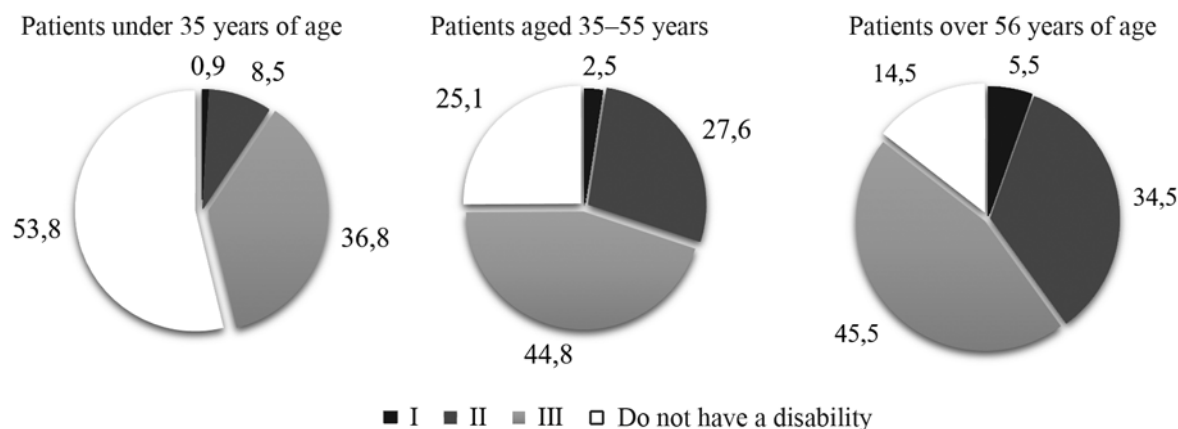


Fig. 2. Disability rates of patients by age groups (% of patients)

Заключение

Анализ возрастной структуры пациентов с РС показал, что наибольшее число случаев отмечается в группе людей молодого трудоспособного возраста от 31 до 40 лет (34,04%). Среди госпитализированных преобладают женщины (70,2%). В 38,6% случаев заболевание дебютирует между 21 и 30 годами, в 44,6% случаев — от 31 до 50 лет, что подчеркивает необходимость внимательного рассмотрения жалоб и проведения тщательного неврологического обследования у лиц данных возрастных групп. В Ставропольском крае наблюдается закономерность в появлении первых клинических проявлений РС у женщин в период пубертата и после него. Такое распределение может указывать на возможную роль эндокринной системы и генетических факторов, связанных с полом, в развитии этого заболевания [21]. Изучение возрастного аспекта является важным для более точной диагностики и определения характерных особенностей РС в регионе.

Период с момента появления первых симптомов до постановки клинического диагноза РС составляет

$3,15 \pm 4,7$ года, что может быть связано с поздней обращаемостью пациента за медицинской помощью, наличием сложностей при дифференциальной диагностике между демиелинизирующими и иными заболеваниями нервной системы. Ранняя постановка диагноза может способствовать эффективному управлению болезнью и предотвращению прогрессирования ее симптомов.

Из 655 пациентов 444 (67,8%) получали ПИТРС. Наиболее часто назначаемым препаратом первой линии среди пациентов являются интерферон бета-1b (75,7%), далее интерферон бета-1a (11,3%) и глатирамера ацетат (9,2%). Препарат второй линии терапии (окрелизумаб) за указанный период получили 3,8% пациентов. Анализируя назначение препаратов, мы сможем более точно определить эффективность применения лекарственных средств [22]. Отказ от лечения ПИТРС наиболее часто связан с индивидуальной непереносимостью препарата пациентом. Ставропольский край относится к регионам с умеренным риском развития рассеянного склероза. Необходимо дальнейшее исследование организации лечения пациентов с РС и оценка эффективности использования ПИТРС в Ставропольском крае.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.



Рис. 3. Частота встречаемости РС в регионах Ставропольского края за 2021–2022 гг.



Fig. 3. The frequency of occurrence of MS in the regions of the Stavropol Territory for 2021–2022

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G. Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:938–952. doi: 10.1056/NEJM200009283431307
- Perez-Carmona N., Fernandez-Jover E., Sempere A.P. Epidemiologia de la esclerosis multiple en España [Epidemiology of multiple sclerosis in Spain]. *Revue Neurologique*. 2019;69(1):32–38. doi: 10.33588/rn.6901.2018477
- Бойнова И.В., Самарина Д.В., Каторова А.В., Токарева Н.Г. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Российской Федерации. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;5:139–140. [Bojnova I.V., Samarina D.V., Katorova A.V., Tokareva N.G. Clinical and epidemiological features of multiple sclerosis in the Russian Federation. *Modern problems of science and education*. 2022;5:139–140. (In Russ.)]. doi: 10.17513/spno.32006
- Multiple Sclerosis International Federation [Электронный ресурс]. URL: <https://www.msif.org/> (Дата обращения: 01.08.2023).
- Kingwell E., Marriott J.J., Jetté N., Pringsheim T., Makhani N., Morrow S.A., Fisk J.D., Evans C., Béland S.G., Kulaga S., Dykeman J., Wolfson C., Koch M.W., Marrie R.A. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurology*. 2013;13:128. doi: 10.1186/1471-2377-13-128
- Al-Sakran L.H., Marrie R.A., Blackburn D.F., Knox K.B., Evans C.D. Establishing the Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in Saskatchewan. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2018;45(3):295–303. doi: 10.1017/cjn.2017.301
- Rotstein D.L., Chen H., Wilton A.S., Kwong J.C., Marrie R.A., Gozdyra P., Krysko K.M., Kopp A., Copes R., Tu K. Temporal trends in multiple sclerosis prevalence and incidence in a large population. *Neurology*. 2018;90(16):e1435–e1441. doi: 10.1212/WNL.0000000000005331
- Пажигова З.Б., Карпов С.М., Шевченко П.П., Бурнусу Н.И. Распространенность рассеянного склероза в мире (обзор

- ная статья). *Международный журнал экспериментального образования*. 2014;1(2):78–82. УДК: 616.832-004.2(714). [Pazhigova Z.B., Karpov S.M., Shevchenko P.P., Burnus N.I. The prevalence of multiple sclerosis in the world (review article). *International Journal of Experimental Education*. 2014;1(2):78–82. UDC: 616.832-004.2(714). (In Russ.)].
9. Суминов В.В., Анциферова Е.В. Сравнение распространенности рассеянного склероза в Российской Федерации и за ее пределами. *Молодежный инновационный вестник*. 2022;11(1):314–317. [Suminov V.V., Antsiferova E.V. Comparison of the prevalence of multiple sclerosis in the Russian Federation and abroad. *Youth Innovation Newsletter*. 2022;11(1):314–317. (In Russ.)].
 10. Baecher-Allan C., Kaskow B.J., Weiner H.L. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron*. 2018;97:742–768. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021.
 11. Кульбаева З.Д., Григолашвили М.А., Калиева Ш.С., Мясникова Ж.В., Жасуланкызы А. К вопросу эпидемиологии рассеянного склероза. *Медицина и экология*. 2019;(4):11–18. [Kulbayeva Z.D., Grigolashvili M.A., Kaliyev S.S., Myasnikov Z.V., Zhasulankyzy A. To the issue of multiple sclerosis epidemiology. *Medicine and ecology*. 2019;(4):11–18. (In Russ.)].
 12. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–1452. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
 13. Юрченко А.Н., Юрченко Ю.Н., Смагина И.В. Эпидемиология рассеянного склероза в Брянской области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(8–2):91–92. [Jurchenko A.N., Jurchenko Ju.N., Smagina I.V. Epidemiology of multiple sclerosis in the Bryansk region. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(8–2):91–92. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-31-33
 14. Карпов С.М., Вышлова И.А., Клименко А.И., Ткаченко Е.А., Гадаборшев Р.Н., Дзутев А.И. Рассеянный склероз в условиях пандемии COVID-19. *Неврологический вестник*. 2023;LV(1):47–53. [Karpov S.M., Vyshlova I.A., Klimenko A.I., Tkachenko E.A., Gadaborshev R.N., Dzutsev A.I. Multiple sclerosis in the context of the COVID-19 pandemic. *Neurology Bulletin*. 2023;LV(1):47–53. (In Russ.)]. doi: 10.17816/nb115009
 15. Absinta M., Lassmann H., Trapp B.D. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2020;33(3):277–285. doi: 10.1097/WCO.0000000000000818.
 16. Allen C.M., Mowry E., Tintore M., Evangelou N. Prognostication and contemporary management of clinically isolated syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2020; jnnp-2020-323087. doi: 10.1136/jnnp-2020-323087.
 17. Cree B.A.C., Arnold D.L., Chataway J. et al. Secondary progressive multiple sclerosis: New insights. *Neurology*. 2021;97(8):378–88. doi: 10.1212/WNL.00000000000012323.
 18. Ascherio A., Munger K.L. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention — an update. *Seminars in Neurology*. 2016;36:103–114. doi: 10.1055/s-0036-1579693
 19. Leray E., Moreau T., Fromont A., Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2016;172(1):3–13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006
 20. Доценко Е.В., Леонов Г.А. Особенности распространения рассеянного склероза в мире. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2001;3–4:188–195. [Dotsenko E.V., Leonov G.A. Features of the spread of multiple sclerosis in the world. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2001;3–4:188–195. (In Russ.)].
 21. Dunn S.E., Gunde E., Lee H. Sex-Based Differences in Multiple Sclerosis (MS): Part II: Rising Incidence of Multiple Sclerosis in Women and the Vulnerability of Men to Progression of this Disease. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2015;26:57–86. doi: 10.1007/7854_2015_370.
 22. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(10–2):77–91. [Boiko A.N., Boiko O.V., Gusev E.I. The choice of the optimal drug for pathogenic treatment of multiple sclerosis: a current state of the problem (a review). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(10–2):77–91. (In Russ.)].

Поступила 16.11.2023
Принята к печати 17.12.2023

СИНДРОМ ЛАНДАУ–КЛЕФФНЕРА

Е.В. Мандра, О.Е. Зиновьева, Г.Г. Торопина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Представлено длительное катамнестическое наблюдение (в течение 15 лет) пациента с синдромом Ландау–Клеффнера (СЛК). В дебюте наблюдались эпилептические приступы, речевые нарушения, быстро прогрессирующие до тотальной афазии, когнитивные и поведенческие расстройства, в ЭЭГ разряды пик-волна в височных отведениях. МРТ в режиме эписканирования патологии не обнаружила. Пациент получал левитирацетам и гормональную терапию (глюкокортикостероиды, аналоги АКТГ) с регрессом эпилептических приступов, эпилептических разрядов в ЭЭГ и положительной динамикой речевых и других когнитивных функций. Через 15 лет у пациента наблюдался умеренный когнитивный дефицит. Приведены данные литературы о катамнестическом наблюдении пациентов с СЛК.

Ключевые слова: синдром Ландау–Клеффнера, эпилептические энцефалопатии

Для цитирования: Мандра Е.В., Зиновьева О.Е., Торопина Г.Г. Синдром Ландау–Клеффнера. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):52–58. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-52-58

Для корреспонденции: Мандра Е.В., e-mail: emandra97@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Мандра Е.В., <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>; e-mail: emandra97@mail.ru

Зиновьева О.Е., <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>; e-mail: zinovyevalga@yandex.ru

Торопина Г.Г., <https://orcid.org/0000-0001-6729-1875>; e-mail: ggtoropina@mail.ru

LANDAU–KLEFFNER SYNDROME

E.V. Mandra, O.E. Zinovyeva, G.G. Toropina

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

Abstract

The article presents a long-term catamnestic observation (15 years) of a patient with Landau–Kleffner syndrome (LCS), in its debut manifested by epileptic paroxysms, total aphasia, cognitive and behavioral impairment, on EEG spike-wave complexes. MRI in epileptic mode was without pathology. He received levetiracetam and hormone therapy (glucocorticosteroids, ACTH analogues) with regression of epileptic seizures and epileptic discharges on EEG and pronounced positive dynamics of speech and other cognitive functions. After 15 years, the patient had a confident cognitive deficit, speech disorders were almost absent.

Key words: Landau–Kleffner syndrome, epileptic encephalopathies

For citation: Mandra E.V., Zinovyeva O. E., Toropina G.G. Landau–Kleffner syndrome. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):52–58. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-52-58

For correspondence: Mandra E.V., e-mail: emandra97@mail.ru

Information about authors

Mandra E.V., <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>; e-mail: emandra97@mail.ru

Zinovyeva O.E., <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>; e-mail: zinovyevalga@yandex.ru

Toropina G.G., <https://orcid.org/0000-0001-6729-1875>; e-mail: ggtoropina@mail.ru

Received 31.08.2023

Accepted 05.02.2024

Сокращения: СЛК — синдром Ландау–Клеффнера; ЭЭ — эпилептическая энцефалопатия; ЭЭГ — электроэнцефалограмма; ЭЭСМС — электрический эпилептический статус медленного сна (англ. electrical status epilepticus during slow sleep).

Введение. Концепция эпилептических энцефалопатий (ЭЭ) была сформулирована Н. Gastaut и соавт., которые в 1963 г. использовали этот термин

при обсуждении синдрома Уэста и синдрома Леннокса–Гасто [1]. Несколько лет спустя его предложили W. Landau и F. Kleffner при наблюдении пациентов с регрессом речевых функций и эпилептическими приступами [2]. Современное понимание ЭЭ было сформировано в 2000-х годах — это группа заболеваний, при которых «агрессивная» эпилептиформная активность ассоциирована с задержкой психомоторного развития [3–5].

Синдром Ландау–Клеффнера (СЛК) является одним из ярких примеров ЭЭ. Распространенность этого расстройства составляет 1,46% среди всех форм эпилепсии у детей до 14 лет; чаще страдают мальчики в возрасте 2–8 лет [6]. Для СЛК характерна триада симптомов: эпилептические приступы, нарушение высших психических функций, эпилептическая активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), усиливающаяся во время сна. Эпилептические приступы разных типов возникают примерно у $\frac{2}{3}$ пациентов [7]. Могут наблюдаться фокальные приступы, генерализованные тонико-клонические, абсансы и атонические припадки. Однако главным симптомом заболевания является сенсорно-моторная афазия, прогрессирующая у детей с исходно нормальным речевым и психомоторным развитием. Регресс функции речи часто ассоциирован с другими когнитивными, эмоциональными и поведенческими расстройствами, такими как синдром дефицита внимания, снижение оперативной памяти, эмоциональная лабильность, тревога, депрессия, нарушения сна [8].

Изменения на ЭЭГ при СЛК включают фокальные и, иногда, мультифокальные эпилептические разряды в виде пиков и пик-волновых комплексов преимущественно височной локализации. Разряды могут носить билатерально-синхронный характер, симметричный и асимметричный. Типично усиление разрядов во сне вплоть до развития «электрического эпилептического статуса медленного сна» (ЭЭСМС) [9]. Связь эпилептической активности в височных областях с возникновением афазии, другими когнитивными и поведенческими расстройствами до сих пор остается предметом дискуссий.

Длительные катамнестические наблюдения больных с СЛК (> 10 лет) немногочисленны, при этом данные в отношении восстановления когнитивных функций (в первую очередь речи) и нормализации биоэлектрической активности мозга достаточно противоречивы. Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Д. впервые поступил в клинику в возрасте 4 лет с фокальными эпилептическими приступами и регрессом речевых функций. Мать пациента описывала ухудшение моторики речи; эпизоды замирания, моргания, поворота головы и глаз влево длительностью несколько секунд; кроме того, эпизодически он «оседал» и падал без потери сознания.

Ребенок родился от 3-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные, через естественные родовые пути. Масса при рождении 3500 г, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 7 и 8 баллов. При рождении отходили мутные околоплодные воды, была диагностирована внутриутробная гипоксия.

На фоне нормального речевого и психомоторного развития в возрасте 3 лет у ребенка появилось неправильное звукопроизношение — стал «шепелявить». В возрасте 3,5 года возникли эпизоды замирания, моргания, поворота головы и глаз влево длительностью несколько секунд. Спустя некоторое время присоединились атонические приступы в виде «оседания» и падений без потери сознания. После полугодового периода спонтанной ремиссии приступы возобновились, и родители ребенка обратились в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с целью уточнения диагноза и определения тактики лечения.

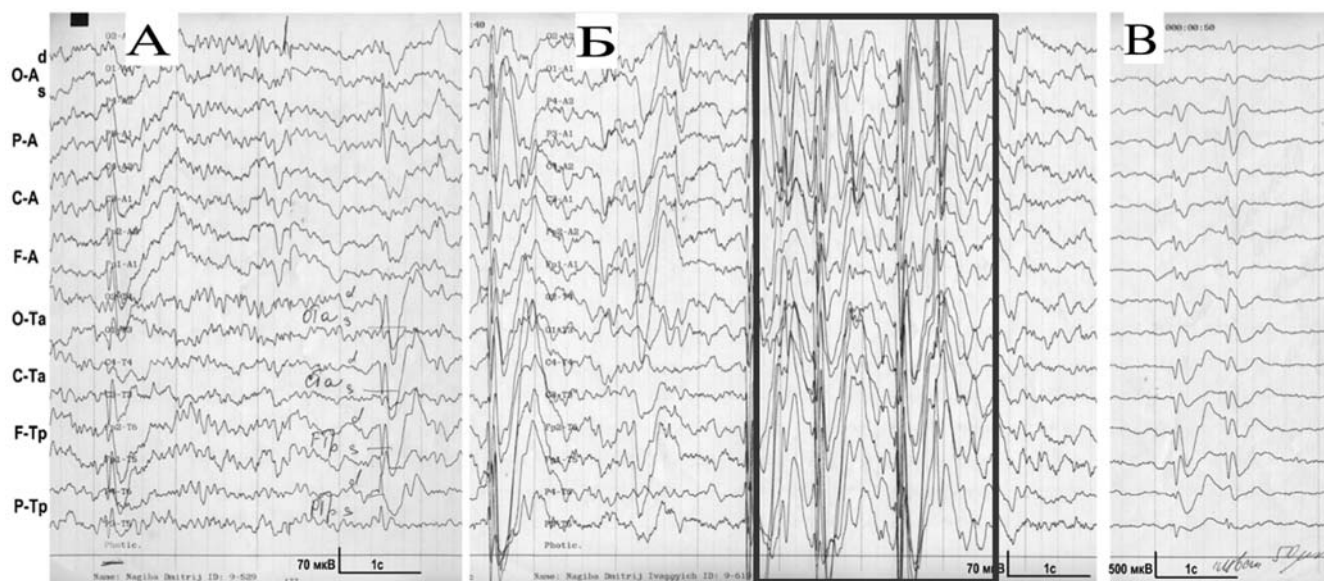


Рис. 1. ЭЭГ пациента Д. в возрасте 4 лет при первой госпитализации: А — фокальные разряды комплексов пик-волна амплитудой до 200 мкВ независимо в правых и левых височных отведениях; Б — билатерально-синхронные одиночные и серийные генерализованные комплексы пик-волна высокой амплитуды (выделены квадратной рамкой); В — аналогичные билатерально-синхронные разряды с меньшим усилением — амплитуда достигает 500 мкВ

Fig. 1. EEG of patient D at the age of 4 years at the first hospitalization: A — independent focal spike-and-wave discharges up to 200 mV in the right and left temporal leads; Б — bilateral synchronous discharges of single and serial spike-and-wave complexes of high amplitude; В — similar discharges with low amplifier sensitivity — the amplitude reaches 500 mV

Наследственный анамнез по неврологическим заболеваниям не отягощен, за исключением левшества, которое у пациента наблюдалось с раннего детства; отец ребенка — переученный левша. В неврологическом статусе при поступлении в клинику отмечалось нарушение речи по типу сигматизма. На ЭЭГ были обнаружены грубые изменения в виде независимых фокусов эпилептической активности в правой и левой височных областях, а также билатерально-синхронные разряды комплексов пик-волна (рис. 1). На фоне лечения препаратами вальпроевой кислоты в дозе 450 мг/сут наблюдалась полугодовая ремиссия и регресс эпилептической активности на ЭЭГ. Через полгода возобновились приступы моргания и «оседания», отмечались эпизоды падений, вновь появились фокальные и генерализованные эпилептические разряды на ЭЭГ. К лечению был добавлен окскарбазепин до 500 мг/сут, на фоне которого отмечалось усугубление эпилептической активности на ЭЭГ, приступы по типу «приседания» и «кивков» приобрели серийный характер, речь стала невнятной, словарный запас заметно уменьшился.

После замены окскарбазепина на ламотриджин в дозе 62,5 мг/сут эпилептические приступы прекратились, однако на ЭЭГ сохранялось два независимых фокуса эпилептической активности в височных отведениях, появились проблемы с засыпанием, прогрессировали нарушения моторного компонента речи, присоединился сенсорный компонент. К 4 годам речевые нарушения достигли степени тотальной афазии. В возрасте 5 лет впервые возникли поведенческие расстройства в виде эпизодов неконтролируемой агрессии и гневных криков. К лечению был добавлен леветирацетам (2000 мг/сут) с постепенной отменой ламотриджина и вальпроевой кислоты.

Неврологический статус при повторной госпитализации в возрасте 5 лет: сознание ясное, производит отдельные звуки, реже — слоги. Легковозбудим, длительно расторможен, эмоционально лабилен. Лицо симметричное, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Тонус и сила мышц не изменены. Активные и пассивные движения в полном объеме, неловкость при выполнении координаторных проб и дисдиадохокinesis с 2 сторон. В пробе Ромберга устойчив. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук и ног живые, без асимметрии и расширения рефлексогенных зон. Поверхностная и глубокая чувствительность не изменены.

Лабораторные показатели в пределах возрастной нормы. На ЭЭГ зафиксированы бифокальные эпилептические разряды в левых и правых височных отведениях. МРТ головы — без патологии.

По данным нейропсихологического обследования выявлено грубое расстройство высших психических функций на разных уровнях организации психической деятельности.

В совокупности анамнез, клиническая картина и данные ЭЭГ позволяли говорить о наличии у пациента эпилепсии с выраженными явлениями энцефалопатии, проявляющейся тотальной афазией, утратой ранее приобретенных двигательных навыков,

эмоционально-аффективными и поведенческими нарушениями. Характер и прогрессирующее течение расстройств, наличие в ЭЭГ периодических латерализованных эпилептических разрядов (ПЛЭР) давали основание поставить диагноз: эпилептическая энцефалопатия, синдром Ландау–Клеффнера.

Была начата терапия преднизолоном из расчета 2 мг/кг/сут, получил также 5 инъекций синтетического аналога АКТГ синактена-депо по 0,5 мг, продолжал принимать леветирацетам 2000 мг/сут. На этом фоне эпилептические приступы прекратились, регрессировали эпилептические разряды на ЭЭГ.

В течение последующих 2 лет проводились повторные курсы терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг в сутки, дополнительно получил 10 внутримышечных инъекций синактена-депо по 1,0 мг. На протяжении многих лет с пациентом активно занималась его мать, логопед по профессии. На фоне терапии отмечался постепенный регресс поведенческих, психоэмоциональных и речевых нарушений. Вначале восстановилась моторная функция речи — артикуляция, затем сенсорная. С удовлетворительными оценками пациент закончил основную общеобразовательную школу (9 классов), продолжил обучение в техническом колледже.

Третье обращение пациента в клинику нервных болезней в возрасте 18 лет с целью решения вопроса о целесообразности продолжения терапии леветирацетамом. Активно жалоб не предъявляет. Эпилептические приступы отсутствуют в течение 10 лет. Со слов матери, отмечаются трудности концентрации внимания и проблемы с памятью.

При осмотре — рост 175 см, вес 60 кг, ИМТ 19,6. Имеются стрии бледно-розового цвета на животе, внутренней поверхности бедер, голеней и рук. Неврологический статус без отклонений от нормы. Лабораторные показатели без патологических изменений.

Результаты рутинной ЭЭГ и ЭЭГ-видеомониторинга после депривации сна: в состоянии бодрствования α -ритм отсутствует, в передних отведениях регистрируется ритмичная тета-активность синусоидальной формы 6,5–7 Гц до 70 мкВ. Общий амплитудный градиент снижается от передних к задним отведениям. В состоянии дремоты в центральных областях пробежки мю-ритма 10 Гц до 40 мкВ то в справа, то слева. ЭЭГ сна структурирована по стадиям, физиологические паттерны хорошо выражены. В лобных полюсных отведениях, преимущественно в биполярном коронарном монтаже, эпизодически регистрируются миниатюрные пик-волновые комплексы типа «фантом» (феномен неясной клинической значимости) (рис. 2). Типичных разрядов эпилептической активности не зарегистрировано. ЭЭГ расценена как умеренно диффузно измененная.

При проведении МРТ в режиме эписканирования признаков структурной патологии головного мозга не выявлено.

Нейропсихологическое обследование (к.м.н. Н.Н. Коберская): пациент левша с раннего детства; при осмотре расторможен, чувство дистанции

снижено. Выявляются легкие модально-неспецифические нарушения памяти в виде повышенной тормозимости следа памяти интерференцией на всех уровнях семантической организации; введение стратегии запоминания и подсказок при воспроизведении полностью нормализует память. Отмечаются затруднение звукопроизношения, трудности в смене артикуляционных поз, что проявляется паузами и заминками (особенно в сложных сочетаниях — при повторении скороговорок), проблемы в формулировке предложений. Общая схема слова и структура предложения сохранена. Говорит правильно, без аграмматизмов. В целом нарушения речи можно трактовать как динамическую афазия легкой степени. С пробой на конструктивный праксис не справился. Динамический праксис нарушен по типу трудностей усвоения программы. Выявляются выраженные проблемы с концентрацией внимания. В сфере мышления: затрудняется сформулировать основную мысль прочитанного рассказа. Заключение: умеренные когнитивные нарушения преимущественно дерегуляторно-нейродинамического характера.

В связи с отсутствием эпилептических приступов и эпилептических изменений при ЭЭГ-мониторинге принято решение о постепенной отмене левитирацетама. На фоне отмены препарата в течение 3 мес. эпилептические приступы не возобновлялись. Через месяц после отмены противоэпилептического препарата повторный ЭЭГ-мониторинг после депривации сна — без отрицательной динамики.

Обсуждение. Представленный клинический случай характеризуется впечатляющим улучшением состояния пациента за период наблюдения — регрессировали эпилептические проявления, восстановилась

речь, значительно уменьшилась выраженность когнитивных нарушений.

По данным литературы, степень восстановления речевых функций различается от пациента к пациенту. Так, в работе итальянских ученых (среднее время наблюдения 9 лет 8 мес.) при последнем визите только в 2 случаях из 11 наблюдалось полное восстановление речи, у 5 речь восстановилась частично, минимальное восстановление было зафиксировано у 2 пациентов, а у 1 — сохранилась тотальная афазия [10]. В китайском исследовании при длительном наблюдении пациентов с СЛК эпилептические приступы отсутствовали в 100% случаев, в то время как элементы моторной и сенсорной афазии сохранилась у 5 из 8 пациентов [11]. Таким образом, эпилептические приступы регрессируют, а речевые нарушения в виде афазии различной степени выраженности сохраняются у большинства больных.

Однако не только регресс эпилептических приступов и речевых нарушений обуславливает качество жизни пациентов с СЛК. Так, представлен клинический случай 26-летнего пациента с СЛК, у которого отмечалось практически полное восстановление речи и отсутствие эпилептических приступов. Тем не менее сохранялись трудности социальной адаптации: замедленность речи, задержка реакции при коммуникации, ригидность во взаимодействиях. Данные нарушения привели к развитию эмоциональных расстройств тревожного круга, которые впоследствии были скорректированы психотерапевтическим лечением. Несмотря на это, пациент испытывал трудности при обучении и трудоустройстве [12]. По данным долгосрочных наблюдений за пациентами

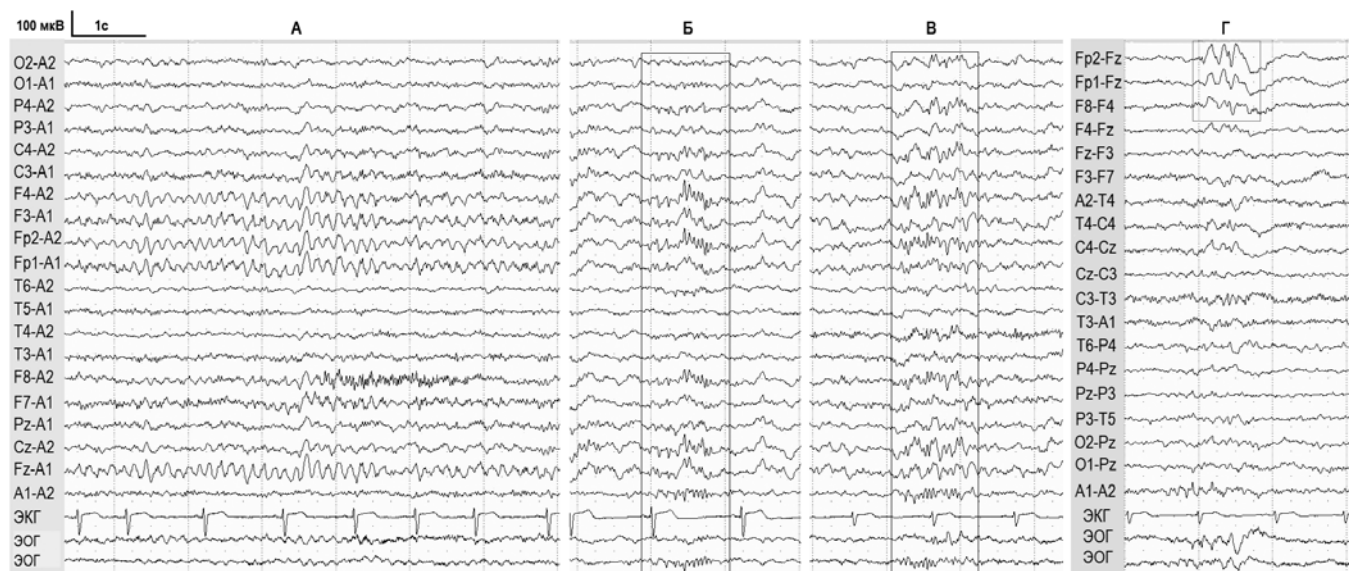


Рис. 2. ЭЭГ пациента Н. в возрасте 18 лет: А — в период бодрствования в передних отделах мозга регистрируется ритмичная активность 6,5–7 Гц до 80 мВ, амплитудный градиент ЭЭГ падает от передних к задним отделам мозга; Б, В — в поверхностном сне пробежки аркообразной активности 14–6 Гц (выделены прямоугольными рамками); Г — эпизодически в поверхностном сне миниатюрные комплексы пик-волна типа «фантом» в передних отделах (выделены квадратной рамкой)

Fig. 2. EEG of patient N. at the age of 18: А — in wakefulness, the rhythmic activity in the anterior parts is 6.5–7 Hz to 80 Mv, the amplitude gradient falls from the anterior to the posterior parts of the brain; Б, В — in light sleep, the arch-like activity is 14–6 Hz (highlighted by frames); Г — occasionally, in light sleep, miniature peak-wave complexes of the “phantom” type in the anterior areas (highlighted in a red frame)

с СЛК полная бытовая и социальная адаптация является, скорее, нетипичной. Большинство пациентов вынуждены посещать коррекционные образовательные учреждения [10]. Наблюдаемый нами пациент достаточно социализирован. Он закончил основную общеобразовательную школу с удовлетворительными оценками, поступил в технический колледж. На фоне терапии у пациента сохранялись лишь умеренные когнитивные нарушения преимущественно дерегуляторно-нейродинамического характера, что согласуется с данными литературы о том, что когнитивный дефицит часто полностью не восстанавливается. Так, по данным финских авторов, только у 3 из 9 пациентов с СЛК (среднее время наблюдения составило 5,4 года (диапазон 0,3–13,4 года) восстановился исходный когнитивный уровень. Неблагоприятный когнитивный исход был обусловлен более молодым возрастом дебюта ЭЭСМС, более низким IQ на момент постановки диагноза и отсутствием реакции на медикаментозное лечение [13].

Нашему пациенту проводилась терапия противоэpileптическими препаратами, а также глюкокортикоидами и синтетическим аналогом АКТГ. По данным литературы, терапия только противоэpileптическими препаратами может быть неэффективна в лечении афатических расстройств при СЛК [14]. Тем не менее в проанализированных нами опубликованных наблюдениях зависимости между применением глюкокортикостероидов и уровнем или скоростью восстановления речевой функции также не обнаружено. Полное восстановление речи наблюдалось у 10 из 51 пациента (минимальное время наблюдения — 3 года, максимальное — 18,5 года), из которых лишь трое принимали стероидные препараты [10–17]. Всего комбинированную терапию глюкокортикостероидами и противоэpileптическими препаратами получали 6 пациентов, из которых у 3 отмечался регресс речевых нарушений, у 2 — частичное восстановление и у 1 — отсутствие восстановления речевых функций [10, 15, 16]. Таким образом, вопрос эффективности применения глюкокортикостероидов при СЛК остается нерешенным. В качестве альтернативных методов было рассмотрено хирургическое лечение пациентов с СЛК. В исследовании М. Downes и соавт. изучалось влияние множественной субпиальной резекции задних отделов височной доли на отдаленный прогноз у детей с резистентным СЛК (отсутствие положительной динамики при применении адекватной дозы стероидов — не менее 2 мг/кг/сут в течение 6 нед. и по крайней мере двух противосудорожных препаратов в течение 6 мес.). Как в группе, где проводилось оперативное лечение, так и в группе контроля наблюдалась сходная скорость восстановления таких проявлений СЛК, как моторная и сенсорная афазия, поведенческие расстройства, когнитивная дисфункция, что говорит об отсутствии преимущества данного хирургического вмешательства в лечении пациентов [18].

Большинству пациентов с СЛК для восстановления речевых функций недостаточно лишь

медикаментозной терапии. В мировой практике обсуждаются различные стратегии социализации данных пациентов. Обучение языку жестов успешно применяется в ряде случаев. Фактически многие дети с СЛК включаются в образовательные программы именно для учащихся с потерей слуха [19]. Исследования касательно эффективности логопедического восстановления данных пациентов крайне ограничены. Однако в 2021 г. голландскими учеными опубликован клинический случай частичного восстановления речи у пациента с СЛК, впервые получившего логопедическую помощь в возрасте 16 лет (СЛК дебютировал у пациента в возрасте 3 лет, получал лечение противоэpileптическими препаратами, преднизолоном без эффекта относительно речевых функций, в связи с чем был определен в школу для детей с нарушением слуха). Специалисты использовали схожий подход к терапии, как в случаях пациентов с афазией в исходе острых нарушений мозгового кровообращения. Целью логопедической поддержки терапии было расширение словарного запаса, облегчение произношения личностно значимых слов, улучшение навыка аудирования, облегчение составления простых предложений. По результатам длительной работы с пациентом отмечалось значимое улучшение речевых функций. Уже через 2 нед. занятий пациент с СЛК смог усвоить значение и запомнить более 100 новых слов, выучил несколько грамматических конструкций. Более того, он умел правильно использовать эти слова и высказывания в повседневном общении [20].

Нормализация ЭЭГ у представленного нами пациента также согласуется с данными литературы. В относительно крупном наблюдении 29 пациентов с СЛК (средний период наблюдения — 12 лет (3–21 год)) описано исчезновение ЭЭСМС и отсутствие эpileптических изменений на ЭЭГ у 27 из 29 наблюдаемых пациентов [15]. Однако отсутствие эpileптической активности по данным ЭЭГ во взрослом возрасте не является облигатным. М.Н.С. Duran и соавт. зафиксировали независимые двусторонние эpileптические разряды в лобно-височных областях, не усиливающиеся во время сна, у пациента с СЛК через 18 лет наблюдения; в то же время у пациента отмечался регресс речевых нарушений и отсутствие эpileптических приступов [16].

Возможная корреляция между продолжительностью сохранения эpileптической активности на ЭЭГ и скоростью восстановления речевых функций не нашла подтверждения в клинической практике [11, 15]. Однако в исследовании 18 детей с СЛК регресс сенсорной дисфазии, характеризующейся нарушением понимания речи окружающих вследствие поражения височных долей (средний возраст начала речевых нарушений 4 года 9 мес.), и ЭЭСМС наблюдались у всех пациентов. Именно продолжительность ЭЭСМС статистически значимо коррелировала с продолжительностью периода между началом болезни и началом восстановления речевых функций ($p < 0,006$). Ни у одного ребенка с ЭЭСМС длительностью более 36 мес. не отмечалось полного

регресса речевых нарушений и сохранялись моторная и сенсорная алалия [17].

Этиология СЛК является темой дискуссий. Обсуждается роль генетических факторов. Развитие заболевания может быть ассоциировано с наличием мутаций гена GRIN2A (16p13.2). Данный ген кодирует синтез белка под названием GluN2A (также известный как NR2A), который является субъединицей N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора глутамат-зависимых ионных каналов. Кодируемый геном белок NR2A идентифицирован в высоких концентрациях в областях мозга, имеющих решающее значение для формирования речи (префронтальная кора), в то время как рецепторы NMDA участвуют в регуляции процессов, связанных с памятью и обучением [21, 22]. Другие исследования показали, что у детей с СЛК регистрируется повышенный уровень аутоантител к нейротрофическому фактору мозга [23]. Потенциальное вовлечение иммунной системы также может объяснить положительную реакцию пациентов на терапию кортикостероидами в большинстве случаев СЛК [24].

Заключение. Уникальность представленного клинического случая заключается в длительном катамнестическом наблюдении с данными нейropsychологического и нейрофизиологического обследования спустя 10 лет после наступления ремиссии. При неполном восстановлении речевых функций у пациента сохранялись другие когнитивные нарушения, хотя их выраженность не превышала умеренной степени, и пациент был хорошо социализирован — закончил основную общеобразовательную школу, учится в техническом училище, выполняет обязанности по дому. По данным литературы, не более 50% пациентов с СЛК в анамнезе способны вести нормальный образ жизни, у многих сохраняется афазия [25]. На наш взгляд, благоприятный исход у наблюдаемого пациента, вероятно, обусловлен ранним активным участием матери, осуществлявшей на протяжении многих лет постоянные логопедические занятия с пациентом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gastaut H., Roger J., Ouahchi S., Timsit M., Broughton R. An electro-clinical study of generalized epileptic seizures of tonic expression. *Epilepsia*. 1963;4:15–44. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1963.tb05206.x>
- Landau W.M., Kleffner F.R. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*. 1957;7(8):523–530. <https://doi.org/10.1212/wnl.7.8.523>
- Engel J. Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796–803. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x>
- Зенков Л.Р. Нейропатология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических

расстройств и принципы их лечения. *Журнал неврологии, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(2):26–32. [Zenkov L.R. Neuropathology of epileptic encephalopathies and non-paroxysmal epileptic disorders and principles of their treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(2):26–32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-80>

- Шарков А.А., Шаркова И.В., Белоусова Е.Д., Дадали Е.Л. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(92):6773. [Sharkov A.A., Sharkova I.V., Belousova E.D., Dadali E.L. Genetics and treatment of early infantile epileptic encephalopathies. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(92):6773. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169267-73>
- Мухин К.Ю. Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия) с фокусом на электроэнцефалографические критерии. *Русский журнал детской неврологии*. 2016;11(3):8–21. [Mukhin K.Yu. Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia) with a focus on electroencephalographic criteria. *Russian Journal of Child Neurology*. 2016;11(3):8–21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-3-8-21>
- Muzio M.R., Cascella M., Al Khalili Y. Landau–Kleffner Syndrome. [Updated 2022 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Accessed 15.07.2023 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547745/>
- Besag F.M.C., Vasey M.J. Social cognition and psychopathology in childhood and adolescence. *Epilepsy Behav*. 2019;100(Pt B):106210. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.015>
- Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep including Landau–Kleffner syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:635–640. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00066-X>
- Rossi P.G., Parmeggiani A., Posar A., Scaduto M.C., Chiodo S., Vatti G. Landau–Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain Dev*. 1999;21(2):90–98. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(98\)00071-0](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(98)00071-0)
- Shuang W., Yue-hua Z., Xin-hua B., Ye W., Yuwu J., Xiao-yan L., Jiong Q. Clinical characteristics and long-term prognosis of Landau–Kleffner syndrome. *Chinese journal of pediatrics*. 2006;44(2):105–9. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2006.02.109>
- Ragsdale K.A., Bunnell B.E., Beidel D.C. Social Skills Training for a Young Adult With Landau–Kleffner Syndrome. *Clinical Case Studies*. 2014;14(2):129–140. <https://doi.org/10.1177/1534650114543642>
- Liukkonen E., Kantola-Sorsa E., Paetau R., Gaily E., Peltola M., Granström M.L. Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome. *Epilepsia*. 2010;51(10):2023–2032. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02578.x>
- Paquier P.F., Van Dongen H.R., Loonen C.B. The Landau–Kleffner syndrome or ‘acquired aphasia with convulsive disorder’. Long-term follow-up of six children and a review of the recent literature. *Arch Neurol*. 1992;49(4):354–359. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530280034019>
- Caraballo R.H., Cejas N., Chamorro N., Kaltenmeier M.C., Fortini S., Soprano A.M. Landau–Kleffner syndrome: a study of 29 patients. *Seizure*. 2014;23(2):98–104. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.09.016>
- Duran M.H., Guimarães C.A., Medeiros L.L., Guerreiro M.M. Landau–Kleffner syndrome: long-term follow-up. *Brain Dev*. 2009;31(1):58–63. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.09.007>
- Robinson R.O., Baird G., Robinson G., Simonoff E. Landau–Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. *Dev*

- Med Child Neurol.* 2001;43(4):243–247. <https://doi.org/10.1017/s0012162201000469>
18. Downes M., Greenaway R., Clark M., Helen Cross J., Jolleff N., Harkness W., Kaliakatsos M., Boyd S., White S., Neville B.G. Outcome following multiple subpial transection in Landau–Kleffner syndrome and related regression. *Epilepsia.* 2015;56(11):1760–1766. <https://doi.org/10.1111/epi.13132>
19. Deonna T., Prelaz-Girod A.C., Mayor-Dubois C., Roulet-Perez E. Sign language in Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 7:77–82. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02226.x>
20. van der Meulen I., Pangalila R.F., van de Sandt-Koenderman W.M.E. Cognitive linguistic Treatment in Landau–Kleffner Syndrome: Improvement in Daily Life Communication. *Child Neurology Open.* 2021;8:2329048X211022196. <https://doi.org/10.1177/2329048X211022196>
21. Lesca G., Møller R.S., Rudolf G., Hirsch E., Hjalgrim H., Szepietowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic disorders.* 2019;21(S1):41–47. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1056>
22. Strehlow V., Heyne H.O., Vlaskamp D.R.M. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. *Brain.* 2019;142(1):80–92. <https://doi.org/10.1093/brain/awy304>
23. Granata T., Cross H., Theodore W., Avanzini G. Immune-mediated epilepsies. *Epilepsia.* 2011;52:5–11. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03029.x>
24. Bakker D.P., Catsman-Berrevoets C.E., Neuteboom R.F. Effectiveness of a hybrid corticosteroid treatment regimen on refractory childhood seizures and a review of other corticosteroid treatments. *European journal of paediatric neurology.* 2015;19(5):553–560. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.04.006>
25. Smith M.C., Polkey C.E. Landau–Kleffner syndrome and CSWS. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* 2nd ed. Engel J., Pedley T., eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:2429–2437.

Поступила 31.08.2023

Принята к печати 05.02.2024

ВНУТРИГОСПИТАЛЬНЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У ПАЦИЕНТОВ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

С.В. Коломенцев^{1,2}, И.А. Вознюк^{2,3}, Е.И. Шерматюк¹, А.В. Коломенцева¹, П.А. Полежаев¹, М.С. Ярославцева¹,
А.А. Кирпиченко¹, Н.В. Цыган¹, И.В. Литвиненко¹

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Обоснование. Ввиду высокой распространенности заболеваний органов зрения (катаракты, глаукомы и проч.) и большого числа ежегодно выполняемых оперативных вмешательств у лиц пожилого и старческого возраста профилактика внутригоспитального ишемического инсульта (ВГИИ) является актуальной задачей.

Цель работы. Изучение факторов риска развития, характеристик оказания помощи и исходов ВГИИ у пациентов офтальмологического профиля.

Материал и методы. Исследование выполнено в период с 01.01.2022 по 31.12.2022 г. на базе офтальмологических отделений, специализирующихся на выполнении плановых витреоретинальных хирургических вмешательств, двух крупных многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга.

Результаты. Установлено, что периоперационный ишемический инсульт (входит в структуру ВГИИ) является редким осложнением малоинвазивных офтальмологических операций. Его доля составила 0,07% (n = 5) от общего числа пациентов, перенесших плановое офтальмологическое вмешательство за год. Общая доля пациентов с ВГИИ (с учетом 4 случаев развития ишемического инсульта в предоперационном периоде) — 0,13%. Большинство инсультов (n = 5; 55,6%) относились к кардиоэмболическому подтипу, доля применения реперфузионных методик была высокой и составила 33,3% (2 эндоваскулярных вмешательства, 1 системный тромболизис); доля неблагоприятных исходов 22,2% (n = 2). Отличительной характеристикой пациентов с ВГИИ явилось сочетание высокой коморбидности с недостаточной антитромботической профилактикой, заключающейся в отмене приема антиагрегантов и антикоагулянтов в предоперационном периоде.

Заключение. Современные рекомендации по периоперационному ведению пациентов указывают на необходимость продолжения приема антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов для большинства офтальмологических операций по причине преобладания угроз развития тромбоэмболических осложнений над риском ретробульбарных кровотечений.

Ключевые слова: внутригоспитальный ишемический инсульт, периоперационный ишемический инсульт, витреоретинальная хирургия, антитромботическая терапия, предоперационная подготовка

Для цитирования: Коломенцев С.В., Вознюк И.А., Шерматюк Е.И., Коломенцева А.В., Полежаев П.А., Ярославцева М.С., Кирпиченко А.А., Цыган Н.В., Литвиненко И.В. Внутригоспитальный ишемический инсульт у пациентов офтальмологического профиля. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):59–66. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-59-66

Для корреспонденции: Коломенцев С.В., e-mail: skolomencev@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Информация об авторах

Коломенцев С.В., <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>; e-mail: skolomencev@yandex.ru

Вознюк И.А., <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>; e-mail: voznjouk@yandex.ru

Шерматюк Е.И., <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>

Коломенцева А.В., <https://orcid.org/0009-0004-8741-3306>; e-mail: antonova401@mail.ru

Полежаев П.А., <https://orcid.org/0009-0009-7771-2229>; e-mail: polezhaev76@gmail.com

Ярославцева М.С., <https://orcid.org/0009-0007-0920-6979>; e-mail: gutsumarina@gmail.com

Кирпиченко А.А., <https://orcid.org/0009-0005-3112-5716>; e-mail: ann04.111998@mail.ru

Цыган Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>

Литвиненко И.В., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

IN-HOSPITAL ISCHEMIC STROKE IN OPHTHALMIC PATIENTS

S.V. Kolomentsev^{1,2}, I.A. Voznjouk^{2,3}, E.I. Shermatyuk¹, A.V. Kolomentseva¹, P.A. Polezhaev¹, M.S. Yaroslavtseva¹,
A.A. Kirpichenko¹, N.V. Tsygan¹, I.V. Litvinenko¹

¹Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

²Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Justification. Due to the high prevalence of diseases of the visual organs (cataracts, glaucoma, etc.) and the large number of surgical interventions performed annually in elderly and senile people, the prevention of in-hospital ischemic stroke (IHS) is an urgent task.

The purpose of the work. To study the risk factors of development, characteristics of care and outcomes of IHS in ophthalmic patients.

Material and methods. The study was performed in the period from 01.01.2022 to 31.12.2022 on the basis of ophthalmological departments specializing in the performance of planned vitreoretinal surgical interventions, two large multidisciplinary hospitals in St. Petersburg.

Results. It has been established that perioperative ischemic stroke (included in the structure of the IHS) is a rare complication of minimally invasive ophthalmic operations. Its share was 0.07% ($n = 5$) of the total number of patients who underwent elective ophthalmological intervention during the year; the total share of patients with IHS (taking into account 4 cases of ischemic stroke in the preoperative period) was 0.13%. Most strokes ($n = 5$; 55.6%) belonged to the cardioembolic subtype, the proportion of using reperfusion techniques was high and amounted to 33.3% (2 endovascular interventions, 1 systemic thrombolysis); the proportion of adverse outcomes was 22.2% ($n = 2$). A distinctive characteristic of patients with IHS was a combination of high comorbidity with insufficient antithrombotic prophylaxis, which consisted in the cancellation of antiplatelet agents and anticoagulants in the preoperative period.

Conclusion. Current recommendations on perioperative management of patients indicate the need to continue taking antiplatelet and anticoagulant drugs for most ophthalmic operations, due to the predominance of threats of thromboembolic complications over the risk of retrobulbar bleeding.

Key words: in-hospital ischemic stroke, perioperative ischemic stroke, vitreoretinal surgery, antithrombotic therapy, preoperative preparation

For citation: Kolomentsev S.V., Voznjouk I.A., Shermatyuk E.I., Kolomentseva A.V., Polezhaev P.A., Yaroslavlseva M.S., Kirpichenko A.A., Tsygan N.V., Litvinenko I.V. In-hospital ischemic stroke in ophthalmic patients. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):59–66. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-59-66

For correspondence: Kolomentsev S.V., e-mail: skolomencev@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kolomentsev S.V., <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>; e-mail: skolomencev@yandex.ru

Voznjouk I.A., <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>; e-mail: voznjouk@yandex.ru

Shermatyuk E.I., <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>

Kolomentseva A.V., <https://orcid.org/0009-0004-8741-3306>; e-mail: antonova401@mail.ru

Polezhaev P.A., <https://orcid.org/0009-0009-7771-2229>; e-mail: polezhaev76@gmail.com

Yaroslavlseva M.S., <https://orcid.org/0009-0007-0920-6979>; e-mail: gutsumarina@gmail.com

Kirpichenko A.A., <https://orcid.org/0009-0005-3112-5716>; e-mail: ann04.111998@mail.ru

Tsygan N.V., <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>

Litvinenko I.V., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Received 08.08.2023

Accepted 05.02.2024

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота; АТ — атеротромботический подтип; АТТ — антитромботическая терапия; ВББ — вертебрально-базиллярный бассейн; ВГИИ — внутригоспитальный ишемический инсульт; ВСА — внутренняя сонная артерия; ИИ — ишемический инсульт; КТ — компьютерная томография; КЭ — кардиоэмболический подтип; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПИИ — периперационный инсульт; ПОАК — пероральный антикоагулянт; сТЛТ — системная тромболитическая терапия; ТА — тромбоаспирация; ТЭ — тромбэкстракция; mRs — модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale); NIHSS — шкала National Institutes of Health Stroke Scale.

Актуальность. Изучению проблематики внутригоспитального ишемического инсульта (ВГИИ) в РФ в последнее время уделяется все более пристальное

внимание. Традиционно наибольший интерес к причинам развития ишемического инсульта (ИИ) у стационарного пациента связан с изучением данной проблемы у пациентов хирургического профиля. С одной стороны, это обусловлено относительно высокой частотой развития ИИ именно у хирургической категории пациентов, с другой — более широким диапазоном профилактических мер по сравнению с пациентами терапевтического профиля. Последнее связано с совершенствованием техник оперативных вмешательств, анестезиологического пособия и раннего послеоперационного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы.

Наибольшая распространенность периперационного ишемического инсульта (ПИИ), развившегося во время или в течение 30 сут после выполненной операции, регистрируется среди пациентов кардиохирургического профиля (составляет 2–10% и зависит от типа операции) [1]. ПИИ у пациентов,

перенесших некардиальные и ненейрохирургические операции, встречается реже — его частота составляет от 0,1% до 1,0%. Наибольшие риски развития периоперационного инсульта после некардиохирургических и ненейрохирургических операций приходится на первые 72 ч после операции [2]. При этом, по данным Т. Vasivej и соавт., около половины всех ПИИ развивается в течение первых 24 ч после выполнения оперативных вмешательств [3]. Пациенты, перенесшие экстренную некардиохирургическую и ненейрохирургическую операцию, имеют более высокий риск ПИИ, чем пациенты, подвергшиеся плановому оперативному вмешательству [2].

Традиционно представления о причинах развития ВГИИ у пациентов хирургического профиля связаны с выполнением оперативного вмешательства и последующим неблагоприятным течением послеоперационного периода, а само понятие — ВГИИ — в хирургическом стационаре отождествляется исключительно с ПИИ. Факторы развития ПИИ многообразны. Часть из них являются типовыми для всех пациентов хирургического профиля, часть носят строго специфический характер и зависят от вида оперативного вмешательства. Одним из ключевых факторов риска ПИИ является отмена антитромботической терапии (АТТ) на этапе предоперационной подготовки. Однако отмена приема АТТ, помимо рисков развития ИИ в интра- и послеоперационном периодах, также несет в себе риски его развития и в предоперационном периоде. В данном случае ИИ у пациентов хирургического профиля не будет относиться к ПИИ. Проблема развития ИИ у пациентов хирургического профиля в предоперационном периоде в настоящее время в литературе не освещена.

Изучению вопросов патогенеза развития ИИ в узкоспециализированных хирургических стационарах также уделяется недостаточное внимание. В связи с этим особое внимание заслуживает проблема ВГИИ у пациентов офтальмологического профиля. Это связано с рядом причин. Первая связана с высокой распространенностью заболеваний органа зрения в популяции. Так, не менее 2,2 млрд человек в мире живут с той или иной формой нарушения зрения или слепотой. Эта цифра включает людей с нарушением зрения, связанного с пресбиопией (1,8 млрд человек), нарушением зрения вдаль (умеренной и тяжелой степени) или слепотой, связанными с нескорректированными аномалиями рефракции (например, 123,7 млн человек с миопией или гиперметропией), катарактой (65,2 млн), возрастной макулодистрофией (10,4 млн), глаукомой (6,9 млн), помутнением роговицы (4,2 млн), диабетической ретинопатией (3 млн), трахомой (2 млн) и прочими патологиями (37,1 млн) [4]. Согласно результатам глобального метаанализа Global Burden of Disease Study, наиболее частыми причинами слепоты во всем мире являются катаракта, глаукома, некорригированные аномалии рефракции, возрастная макулярная дегенерация и диабетическая ретинопатия, в то время как наиболее частой причиной снижения зрения

являются некорригированные аномалии рефракции и катаракта [5]. В России количество пациентов с нарушением прозрачности хрусталика насчитывает 1 млн 750 тыс. человек, а заболеваемость катарактой на 100 тыс. населения составляет 1200 человек [6]. Высокая коморбидность лиц пожилого и старческого возраста, а также известный факт увеличения частоты ИИ с возрастом заставляют рассматривать большую часть офтальмологического профиля как пациентов, наиболее уязвимых с точки зрения рисков развития ИИ. Вторая причина заключается в высокой частоте ежегодно проводимых оперативных вмешательств на органе зрения, при этом доля возрастных лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, подвергающихся офтальмологическим операциям, является значительной. Так, например, ежегодно в мире оперативному лечению катаракты подвергается примерно 18 млн человек, в России число таких операций составляет 460–480 тыс. [7]. Современные офтальмологические операции высокотехнологичны, носят малоинвазивный характер, обеспечивают быстрое восстановление зрения и характеризуются минимальным количеством осложнений. По данным литературы, послеоперационные осложнения у пациентов офтальмологического профиля носят локальный характер со стороны органа зрения, в то время как информация об осложнениях со стороны других органов и систем представлена недостаточно [8–10]. В связи с этим изучение распространенности и патогенеза развития ВГИИ у пациентов офтальмологического профиля представляется актуальной задачей.

Цель исследования. Изучение факторов риска развития, характеристик оказания медицинской помощи и исходов ВГИИ у пациентов офтальмологического профиля.

Материал и методы. Исследование выполнено в период с 01.01.2022 по 31.12.2022 г., носило наблюдательный характер. Анализировались причины развития, особенности оказания медицинской помощи и исходы лечения пациентов с ВГИИ, развившимся в период лечения в офтальмологических отделениях 2 крупных многопрофильных городских стационаров Санкт-Петербурга. Офтальмологические отделения специализировались на выполнении плановых витреоретинальных хирургических вмешательств. Один из многопрофильных стационаров имел в составе региональный сосудистый центр и участвовал в городской программе оказания помощи при инсульте, другой имел в составе эндоваскулярную службу, способную оказать urgentную помощь пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). **Критерии ВГИИ:** ишемический инсульт, развившийся после госпитализации в стационар, подтвержденный данными нейровизуализации (компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ)). **Критерии не включения:** геморрагический инсульт или транзиторная ишемическая атака, развившиеся в период стационарного лечения; анамнестические, клинические или

Таблица 1

Характеристика сопутствующей патологии пациентов с внутрисосудистым ишемическим инсультом

Исследуемый показатель	Значение (n = 9)
Возраст, Ме	79,0 (66–83)
Мужской пол/женский пол, абс. (%)	2 (22,2)/7 (77,8)
Ишемический инсульт в анамнезе, абс. (%)	2 (22,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	2 (22,2)
Фибрилляция предсердий (все формы), абс. (%)	5 (55,6)
Сердечная недостаточность, 3–4-й функ. класс (по NYHA), абс. (%)	2 (22,2)
Системный атеросклероз, абс. (%)	9 (100,0)
Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, абс. (%)	1 (11,1)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	2 (22,2)
Гипертоническая болезнь III стадии, абс. (%)	6 (66,7)
Риск сердечно-сосудистых осложнений «очень высокий», абс. (%)	7 (77,8)
Риск сердечно-сосудистых осложнений «высокий», абс. (%)	2 (22,2)
Модернизированный индекс коморбидности Чарльсон, М ± m	6,0 ± 1,3 [4–8]

Table 1

Characteristics of concomitant pathology of patients with IHS

The studied indicator	Value (n = 9)
Age, Me	79.0 (66–83)
Male/Female, n (%)	2 (22.2)/7 (77.8)
History of ischemic stroke, n (%)	2 (22.2)
History of myocardial infarction, n (%)	2 (22.2)
Atrial fibrillation (all forms), n (%)	5 (55.6)
Heart failure, func. class 3–4 (NYHA), n (%)	2 (22.2)
Systemic atherosclerosis, n (%)	9 (100.0)
Stenosing atherosclerosis of brachiocephalic arteries, n (%)	1 (11.1)
Diabetes mellitus type 2, n (%)	2 (22.2)
Hypertension stage III, n (%)	6 (66.7)
The risk of cardiovascular complications is “very high”, n (%)	7 (77.8)
The risk of cardiovascular complications is “high”, n (%)	2 (22.2)
Modernised Charlson comorbidity index, M ± m	6.0 ± 1.3 [4–8]

нейровизуализационные признаки ОНМК (любого типа) в остром/подостром периоде, выявленные при поступлении в стационар.

Результаты. За указанный период в офтальмологических отделениях стационаров было зарегистрировано 9 ВГИИ. Пациенты госпитализировались для планового оперативного лечения катаракты (n = 6), планируемая операция — имплантация искусственной оптической линзы; возрастной макулярной дистрофии (n = 1), планируемая операция — интравитреальная инъекция (анти-VEGF-терапия); первичной открытоугольной глаукомы (n = 1), планируемая операция — микроинвазивное внедрение микродренажей/стентов; прогрессирующего невуса сосудистой оболочки (n = 1), планируемая операция — лазеркоагуляция. Характеристика сопутствующей патологии указанных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 2

Характеристика АТТ у пациентов с ВГИИ

Исследуемый показатель	Значение (n = 9)
Показания к приему ПОАК, абс. (%)	5 (55,6)
Показания к приему антиагрегантов, абс. (%)	4 (44,4)
Получали АТТ в предоперационном периоде, абс. (%)	8 (88,9)
Не получали показанную АТТ в предоперационном периоде, абс. (%)	1 (11,1)
Отмена АТТ в предоперационный период, абс. (%)	8 (88,9)
Получали АТТ на момент развития ВГИИ, абс. (%)	0 (0)
Рестарт АТТ в послеоперационном периоде, абс. (%)	0 (0)
Назначение АТТ (впервые), абс. (%)	0 (0)

Table 2

Characteristics of antithrombotic therapy in patients with IHS

The studied indicator	Value (n = 9)
Indications for oral anticoagulants, n (%)	5 (55.6)
Indications for antiplatelet therapy, n (%)	4 (44.4)
Received antithrombotic therapy in the preoperative period, n (%)	8 (88.9)
Did't receive the indicated antithrombotic therapy in the preoperative period, n (%)	1 (11.1)
Cancel antithrombotic therapy in the preoperative period, n (%)	8 (88.9)
Received antithrombotic therapy, at the time of the development IHS, n (%)	0 (0)
Restart antithrombotic therapy, in the postoperative period, n (%)	0 (0)
Appointment antithrombotic therapy (for the first time), n (%)	0 (0)

В предоперационном периоде 8 из 9 пациентов принимали анти тромботическую терапию (АТТ): 4 пациента принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК), 4 пациента в качестве антикоагулянтной — пероральные антикоагулянты (ПОАК). Характеристика АТТ терапии в периоперационном периоде представлена в табл. 2.

Среди 9 случаев ВГИИ 5 (55,6%) относились к ПИИ; 4 (44,4%) ИИ развились в течение суток, предшествовавших операции, при этом 2 из них

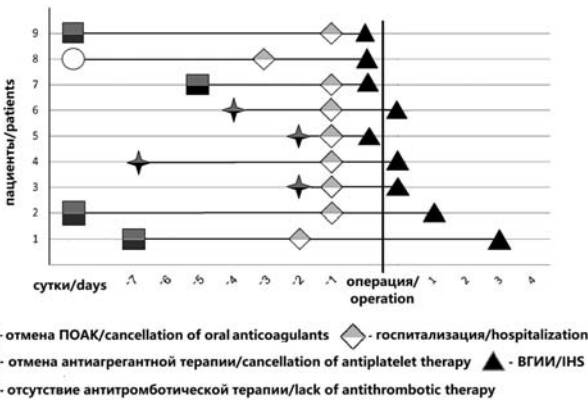


Рис. 1. Хронология отмены АТТ, госпитализации, операции и развития ВГИИ
Fig. 1. Chronology of cancellation of antithrombotic therapy, hospitalization, surgery and development of IHS

Таблица 3

Основные клинические характеристики внутригоспитального ишемического инсульта

	Оперативное вмешательство	Подтип ВГИИ	Топическая локализация очага	Тяжесть ВГИИ по NIHSS, балл	Вид лечения	Исход по mRs, балл	NIHSS при выписке, балл
Пациент В., 79 лет	—	КЭ	левая ВСА	3	Консерват. лечение	2	2
Пациент Б., 75 лет	—	КЭ	правая ВСА	24	сТЛТ + ТЭ	6	—
Пациент З., 83 года	+	АТ	левая ВСА	18	ТА	6	—
Пациент Н., 79 лет	+	Лакунарный	левая ВСА	3	Консерват. лечение	2	2
Пациент О., 85 лет	+	Лакунарный	левая ВСА	2	Консерват. лечение	0	0
Пациент Р., 77 лет	+	КЭ	левая ВСА	4	Консерват. лечение	1	1
Пациент Ф., 68 лет	—	Неуточненный	ВББ	5	Консерват. лечение	1	1
Пациент Р., 66 лет	+	КЭ	ВББ	5	Консерват. лечение	4	3
Пациент П., 79 лет	—	КЭ	левая ВСА	8	сТЛТ	0	0

Примечание: КЭ — кардиоэмболический подтип; АТ — атеротромботический подтип; ВСА — внутренняя сонная артерия; ВББ — вертебрально-базиллярный бассейн; сТЛТ — системная тромболитическая терапия; ТЭ — тромбэкстракция; ТА — тромбоаспирация; mRs — модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale); NIHSS — шкала National Institutes of Health Stroke Scale.

Table 3

The main clinical characteristics of IHS

	Operative intervention	Subtype of HIS	Topical localization of the damage zone	Severity of IHS, NIHSS	Type of treatment	Issue, mRs	NIHSS at discharge
Patient V., 79 y.o.	—	CE	left ICA	3	Conservative treatment	2	2
Patient B., 75 y.o.	—	CE	right ICA	24	sTLT + TE	6	—
Patient Z., 83 y.o.	+	AT	left ICA	18	TA	6	—
Patient N., 79 y.o.	+	Lacunary	left ICA	3	Conservative treatment	2	2
Patient O., 85 y.o.	+	Lacunary	left ICA	2	Conservative treatment	0	0
Patient R., 77 y.o.	+	CE	left ICA	4	Conservative treatment	1	1
Patient F., 68 y.o.	—	Undetermined	VBC	5	Conservative treatment	1	1
Patient R., 66 y.o.	+	CE	VBC	5	Conservative treatment	4	3
Patient P., 79 y.o.	—	CE	left ICA	8	sTLT	0	0

Note: CE — cardioembolic subtype; AT — atherothrombotic subtype; ICA — internal carotid artery; VBC — vertebral-basilar circulation; sTLT — systemic thrombolytic therapy; TE — thrombectomy; TA — thromboaspiration; mRs — Modified Rankin Scale; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

относились к «инсультам при пробуждении». Сроки отмены АТТ, госпитализации, проведенного оперативного лечения и развития ВГИИ представлены на рис. 1.

Таким образом, на этапе предоперационной подготовки 4 пациентам был отменен прием АСК, 4 — ПОАК; 1 пациентка, страдавшая пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и имевшая показания к приему антикоагулянтов, терапию не получала. Сроки предоперационной отмены АТТ носили несистемный характер: АСК отменялась за 2–7 дней, ПОАК за 5–10 сут до планируемой операции.

Варианты патогенетических подтипов ишемического инсульта в соответствии с классификацией TOAST, топическая локализация очага ишемического повреждения, тяжесть ВГИИ, виды проведенного лечения, динамика тяжести неврологического дефицита и исходы представлены в табл. 3.

Доля реперфузионного лечения в изученной выборке составила 33,3% ($n = 3$), однако его итоговая эффективность оказалась низкой: в 2 случаях у пациентов после выполнения эндоваскулярных вмешательств отмечен неблагоприятный исход. Клиническая эффективность была отмечена только в одном случае применения системной тромболитической терапии (сТЛТ). Среди пациентов, получивших консервативное лечение, в большинстве случаев отмечался благоприятный исход ВГИИ (модифицированная

шкала Рэнкина (mRs) 0–2), в одном случае пациент был выписан с инвалидизирующим неврологическим дефицитом (mRs 4).

Доля ПИИ от общего числа пациентов, перенесших плановое офтальмологическое вмешательство, за период работы с 01.01.2022 по 31.12.2022 г. составила 0,07% ($n = 5$), общая доля пациентов с ВГИИ (с учетом 4 случаев развития ИИ в предоперационном периоде) — 0,13%.

Обсуждение. Патофизиологические механизмы развития ВГИИ у пациентов хирургического профиля более гетерогенны, чем у пациентов терапевтического профиля. При этом риски периоперационного инсульта в большей степени ассоциированы не столько с отменой антиагрегантной или антикоагулянтной терапии в подготовительном периоде хирургического вмешательства, сколько с выполнением самого хирургического вмешательства (например, артериальной эмболией при операциях на сердце, дуге аорты и брахиоцефальных артериях) и развитием гиперкоагуляционного синдрома вследствие активации свертывающей системы крови в структуре «хирургического стресс-ответа» в интра- и послеоперационном периодах [11]. В изученной выборке пациентов узкоспециализированного хирургического профиля у 4 пациентов ВГИИ развился в течение суток, предшествовавших запланированному оперативному вмешательству. У оставшихся пациентов

Таблица 4

Классификация плановых хирургических вмешательств по риску кровотечений

Хирургические вмешательства с минимальным риском кровотечений	1. Стоматологические вмешательства (удаление 1–3 зубов, операция на пародонте, вскрытие абсцесса, установка импланта) 2. Операции по поводу катаракты или глаукомы 3. Эндоскопические процедуры без биопсии или резекции 4. Поверхностные операции (вскрытие абсцесса, малые дерматологические резекции и т.д.)
Вмешательства с умеренным риском кровотечений	1. Эндоскопия с биопсией 2. Биопсия предстательной железы или мочевого пузыря 3. Радиочастотная абляция или имплантация ЭКС 4. Некоронарная ангиография 5. Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов или водителей ритма
Вмешательства с высоким риском кровотечений	1. Спинальная или эпидуральная анестезия 2. Люмбальная пункция 3. Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства 4. Абдоминальная хирургия и хирургия полости таза 5. Биопсия печени/почек 6. Трансуретральная резекция предстательной железы 7. Ударно-волновая литотрипсия 8. Нейрохирургические вмешательства 9. Большие хирургические вмешательства с обширным повреждением тканей (реконструктивная пластическая хирургия, хирургия злокачественных новообразований, большие ортопедические вмешательства) 10. Катетеризация полостей сердца чрезбедренным доступом
Вмешательства с высоким риском кровотечений и повышенным риском тромбоэмболии	1. Сложная левосторонняя абляция (изоляция устья легочных вен, абляции при желудочковой тахикардии)

Table 4

Classification of planned surgical interventions according to the risk of bleeding

Interventions with minimal risk of bleeding	1. Dental interventions (removal of 1–3 teeth, periodontal surgery, opening of an abscess, implant placement) 2. Cataract or glaucoma surgery 3. Endoscopic procedures without biopsy or resection 4. Surface operations (opening of an abscess, small dermatological resections, etc.)
Interventions with moderate risk of bleeding	1. Endoscopy with biopsy 2. Prostate or bladder biopsy 3. Radiofrequency ablation or implantation of pacemaker 4. Coronary angiography 5. Implantation of cardioverter defibrillators or pacemakers
Interventions with high risk of bleeding	1. Spinal or epidural anesthesia 2. Lumbar puncture 3. Cardiovascular and thoracic interventions 4. Abdominal surgery and pelvic cavity surgery 5. Liver/kidney biopsy 6. Transurethral resection of the prostate gland 7. Shock wave lithotripsy 8. Neurosurgical interventions 9. Large surgical interventions with extensive tissue damage (reconstructive plastic surgery, surgery of malignant neoplasms, large orthopedic interventions) 10. Catheterization of the heart cavities by trans-femoral access
Interventions with a high risk of bleeding and an increased risk of thromboembolism	1. Complex left-sided ablation (isolation of the mouth of the pulmonary veins, ablation in ventricular tachycardia)

($n = 5$) выполненные оперативные вмешательства относились к операциям низкого (1%) кардиологического риска [12] и минимального риска кровотечений [13] (табл. 4).

Известно, что продолжение приема антиагрегантов в периоперационном периоде ассоциировано с увеличением риска кровотечений. Однако в мета-анализе 41 исследования W. Burger и соавт. [14] было продемонстрировано, что терапия АСК связана с увеличением частоты послеоперационных кровотечений, но при этом не усугубляет степени тяжести кровотечений. Авторами было сделано заключение, что

прием АСК в низкой дозе (до 100 мг) может быть продолжен во время большинства хирургических процедур, за исключением простатэктомии и нейрохирургических операций. В соответствии с методическими рекомендациями по периоперационному ведению взрослых пациентов, получающих длительную АТТ в РФ 2021 г. [15], в большинстве хирургических ситуаций (особенно в кардиохирургии) антиагрегантную терапию АСК в периоперационном периоде рекомендуется продолжить. Отменять антиагрегантную терапию рекомендуется у пациентов с высоким риском кровотечений: АСК, клопидогрел

и тикагрелор за 5 дней до операции, прасугрел — за 7 дней до операции. Пациентам, находящимся на двойной антиагрегантной терапии после недавнего острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий и имеющих высокий риск периперационного кровотечения, рекомендуется отложить плановое хирургическое вмешательство. Если хирургическое вмешательство невозможно отложить, то рекомендуется продолжать прием АСК, а клопидогрел, тикагрелор или прасугрел отменить за 5 дней до операции. Отмена ПОАК при выполнении инвазивных процедур, ассоциированных с низким риском кровотечений (при операциях на коже, в стоматологии, при гастроскопии и колоноскопии, небольших офтальмологических операциях), также не рекомендуется. Таким образом, отмена АТТ перед выполнением операций с минимальным риском кровотечений, в том числе операции по поводу катаракты и глаукомы, прочих небольших офтальмологических операций не требуется. Эта рекомендация поддерживается и данными зарубежных источников, посвященных периперационному ведению пациентов офтальмологического профиля [16, 17].

Таким образом, при подготовке к оперативному вмешательству с низким риском кровотечений требуется внимательная оценка риска всех тромботических осложнений и назначение рациональной АТТ. В изученной выборке на момент развития ВГИИ никто среди пациентов не получал показанную АТТ, при этом 8 пациентам она была отменена в предоперационном периоде с целью минимизации рисков геморрагических осложнений. Отличительной характеристикой пациентов изученной группы явилось сочетание высокой коморбидности, в том числе основных факторов риска инсульта (фибрилляции предсердий, гипертонической болезни, стенозирующего атеросклероза каротидных артерий, сахарного диабета), с недостаточной антитромботической профилактикой, что могло сыграть важную роль в патогенезе ВГИИ.

Доля пациентов с ВГИИ от общего числа пациентов, госпитализированных для выполнения планового офтальмологического вмешательства, по результатам исследования составила 0,13% в год, непосредственно ПИИ — 0,07%. Это является одним из самых низких показателей развития ПИИ среди пациентов ≥ 65 лет. Так, например, доля ПИИ при операциях по поводу паховой грыжи, на мелких сосудах грудной клетки/конечности, удалению молочной железы составляет 0,1%; при аппендэктомии, биопсии кожи и мягких тканей, операциях на желчных протоках, коленном суставе, выполнении колоанального анастомоза — 0,2% [18]. Однако крайне актуальной и в тоже время трудно реализуемой является задача установления числа пациентов, у которых ИИ на фоне отмены АТТ в предоперационном периоде развился на этапе ожидания госпитализации в домашних условиях.

Заключение. Несмотря на существующие рекомендации по продолжению приема АТТ на этапе предоперационной подготовки к малоинвазивным

офтальмологическим вмешательствам до настоящего время отмечаются случаи прекращения приема антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов с целью уменьшения риска периперационных ретробульбарных кровотечений. Однако прекращение АТТ-терапии у таких пациентов может привести к тромбоэмболическим осложнениям с серьезными последствиями. Многочисленные литературные данные указывают, что прекращение приема АТТ приводит к значительному увеличению риска артериальных или венозных тромбоэмболических осложнений и связанных с ними осложнений, особенно у пациентов с фибрилляцией предсердий, искусственными клапанами сердца и после недавнего стентирования коронарных артерий. Этот риск значительно выше, чем риск значимого локального периперационного кровотечения. Случаи офтальмологических кровотечений, по данным литературы, обычно незначительны, без серьезных последствий даже при продолжении приема АТТ. Таким образом, текущие данные свидетельствуют в пользу сохранения антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов для большинства офтальмологических процедур, особенно с учетом практически повсеместного применения методов местной анестезии.

Представляется, что продолжение приема АТТ в период госпитализаций, связанных с выполнением плановых малоинвазивных офтальмологических вмешательств, позволит снизить не только число ВГИИ в целом и ПИИ в частности, но и общее число ОНМК по ишемическому типу. Также важно подчеркнуть, что одной из основных задач врачебного сообщества, вне зависимости от специальности, является оценка сердечно-сосудистых рисков и назначение рациональной АТТ как на период госпитализации, так и при выписке после окончания стационарного лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Коломенцев С.В., Яковлева В.А., Рябцев А.В., Гуменная М.А., Литвиненко И.В. Периперационный мозговой инсульт в хирургии клапанов сердца: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):52–60. [Tsygan N.V., Andreev R.V., Peleshok A.S., Kolomentsev S.V., Yakovleva V.A., Ryabtsev A.V., Gumennaya M.A., Litvinenko I.V. Perioperative stroke in heart valve surgery: pathogenesis, clinical findings, diagnosis, prevention, treatment. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(4):52–60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184152-60>
2. Benesch C., Glance L.G., Derdeyn C.P., Fleisher L.A., Holloway R.G., Messé S.R., Mijalski C., Nelson M.T., Power M., Welch B.G.; American Heart Association Stroke Council; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Epidemiology and Prevention. Perioperative Neurological Evaluation and Management to Lower the Risk of Acute Stroke in Patients Undergoing Non-

- cardiac, Nonneurological Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation*. 2021;143(19):e923–e946. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000968>
3. Vasivej T., Sathirapanya P., Kongkamol C. Incidence and risk factors of perioperative stroke in noncardiac, and nonaortic and its major branches surgery. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:1172–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.051>
 4. Всемирный доклад о проблемах зрения [World report on vision]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [World Report on Vision Problems [World report on vision]. Geneva: World Health Organization; 2020. CC BY-NC-SA 3.0 IGO license. (In Russ.)].
 5. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to Vision 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9:144–160. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7)
 6. Исрафилова Г.З. Распространенность катаракты и ее типов у взрослого населения (по данным исследования «Ural Eye and Medical Study»). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;4:62–75. [Israfilova G.Z. Prevalence of cataract and its types in the adult population (according to the data of the research “Ural eye and medical study”). *Current problems of health care and medical statistics*. 2021;4:62–75. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-3-62-75>
 7. Бикбов М.М., Исрафилова Г.З., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М. Распространенность хирургии катаракты и оценка послеоперационных зрительных функций у прооперированного населения Республики Башкортостан. *Офтальмохирургия*. 2020;4:6–13. [Bikbov M.M., Israfilova G.Z., Gilmanshin T.R., Zainullin R.M. The prevalence of cataract surgery and the assessment of postoperative visual function in the population of the Republic of Bashkortostan. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2020;4:6–13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-4-6-13>
 8. Yau G.L., Silva P.S., Arrigg P.G., Sun J.K. Postoperative complications of pars plana vitrectomy for diabetic retinal disease. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(1):126–133. <https://doi.org/10.1080/08820538.2017.1353832>
 9. Yunqian Y., Qiang L., Ling W., Kaiwen C., Yi L., Xiangjia Z. Efficacy and complications of cataract surgery in high myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2021;47(11):1473–1480. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000664>
 10. Liu Y.-C., Wilkins M., Kim T., Malyugin B, Mehta J.S. Cataracts. *Lancet*. 2017;390(10094):600–612. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30544-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30544-5)
 11. Коломенцев С.В., Цыган Н.В., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Шерматюк Е.И., Ильина О.М., Литвиненко И.В. Особенности патогенеза и факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):25–32. [Koloventsev S.V., Tsygan N.V., Voznyuk I.A., Yanishevskiy S.N., Shermatyuk E.I., Ilyina O.M., Litvinenko I.V. Features of pathogenesis and risk factors of in-hospital ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):25–32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-25-32>
 12. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н., Баранова Е.И., Божкова С.А., Вавилова Т.В., Голухова Е.З., Драпкина О.М., Жибурт Е.Б., Журавлева М.В., Загородный Н.В., Затеишников Д.А., Золотухин И.А., Иванова Г.Е., Кобалава Ж.Д., Лебединский К.М., Михайлов Е.Н., Напалков Д.А., Новикова Н.А., Новикова Т.Н., Сапелькин С.В., Стойко Ю.М., Хасанова Д.Р., Шамалов Н.А., Явелов И.С., Янишевский С.Н. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии*. 2018;92:59–72. [Revishvili A.Sh., Shlyakhhto E.V., Zamyatin M.N., Baranova E.I., Bozhkova S.A., Vavilova T.V., Golukhova E.Z., Drapkina O.M., Zhiburt E.B., Zhuravleva M.V., Zagorodny N.V., Zateyshnikov D.A., Zolotukhin I.A., Ivanova G.E., Kobalava Zh.D., Lebedinsky K.M., Mikhailov E.N., Napalkov D.A., Novikova N.A., Novikova T.N., Sapelkin S.V., Stoiko Yu.M., Khasanova D.R., Shamalov N.A., Yavelov I.S., Yanishevsky S.N. Features of emergency and emergency medical care patients receiving direct oral anticoagulants. Conciliatory document of the interdisciplinary group of experts. *Vestnik arithmologii*. 2018;92:59–72. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25760/VA-2018-92-59-72>
 13. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., Haessler K.G., Oldgren J., Reinecke H., Roldan-Schilling V., Rowell N., Sinnaeve P., Collins R., Camm A.J., Heidbüchel H. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39:1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
 14. Burger W., Chemnitius J.M., Kneissl G.D., Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention — cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation — review and meta-analysis. *Journal of Internal Medicine*. 2005;257:399–414. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x>
 15. Периоперационное ведение взрослых пациентов, получающих длительную анти тромботическую терапию. Методические рекомендации общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии. М., 2021:22 с. [Perioperative management of adult patients receiving long-term antithrombotic therapy. Methodological recommendations of the All-Russian public organization “Federation of anesthesiologists and resuscitators” and the National association of specialists in thrombosis, clinical hemostasiology and hemorheology. M., 2021:22 p. (In Russ.)].
 16. Kong K.-L., Khan J. Ophthalmic patients on antithrombotic drugs: a review and guide to perioperative management. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(8):1025–30. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306036>
 17. Bonhomme F., Hafezi F., Boehlen F., Habre W. Management of antithrombotic therapies in patients scheduled for eye surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. 2013;30(8):449–454. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283360c442>
 18. Mashour G.A., Shanks A.M., Kheterpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1289–1296. <https://doi.org/10.1097/ALN>

ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

АНАТОМИЧЕСКИЙ АКЦЕНТ НА ЗНАЧИМОСТЬ КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВОЙ ОБЛАСТИ В НЕВРОЛОГИИ

М.В. Санькова¹, В.Н. Николенко^{1,2}, М.В. Оганесян^{1,2}, А.В. Саньков¹

¹Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме

Цель: проанализировать морфофункциональные особенности структур крестцово-копчиковой области, их синтопии к соседним анатомическим образованиям и внутренним органам, а также связанные с ними патологические процессы и аномалии их развития для совершенствования поиска причин сакралгии и кокцигодии.

Материал и методы: использовались данные электронных ресурсов e-Library.ru, КиберЛенинка, Cochrane Library, Академия Google, Global Health, Medline, Elsevier, Scopus, Web of Science и PubMed.

Результаты. Крестцово-копчиковая область является местом концентрации многочисленных нервных ветвей и сплетений, иннервирующих органы малого таза и нижние конечности. Даже небольшое изменение формы и функции любого из составляющих крестцово-копчиковой области нарушает их правильную синтопию и приводит к запуску патогенетических механизмов, ведущим проявлением которых является боль. Основу большей части случаев болевого синдрома составляет скелетно-мышечная неспецифическая боль, при которой в качестве анатомических источников болевой импульсации определяются фасеточные суставы, крестцово-подвздошные сочленения, мышцы позвоночника, грушевидная мышца и связки. Серьезным фактором риска несостоятельности связок опорно-двигательного аппарата, возникновения нестабильности соединительной и хронизации болевого синдрома в трудоспособном возрасте является синдром дисплазии соединительной ткани. Существенно реже выявляется боль, вызванная сдавлением спинномозговых корешков грыжей межпозвоночного диска или спондилолистезом. Реже всего встречается боль в крестцово-копчиковой области, обусловленная специфическими причинами, к которым относятся аномалии развития, травмы, заболевания внутренних органов, новообразования, инфекционные и аутоиммунные процессы.

Ключевые слова: крестцово-копчиковая область, сакралгия, кокцигодия, скелетно-мышечная боль, радикулопатия, аномалии развития, травмы, опухоли крестца, дисплазия соединительной ткани

Для цитирования: Санькова М.В., Николенко В.Н., Оганесян М.В., Саньков А.В. Анатомический акцент на значимость крестцово-копчиковой области в неврологии. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):67–76. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-67-76

Для корреспонденции: Санькова М.В., e-mail: sankov@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Информация об авторах

Санькова М.В., <https://orcid.org/0000-0003-3164-9737>; e-mail: sankov@yandex.ru

Николенко В.Н., <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>; e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Оганесян М.В., <https://orcid.org/0000-0001-6432-5179>; e-mail: marine-oganesyan@mail.ru

Саньков А.В., <https://orcid.org/0000-0003-0658-0520>; e-mail: A.V.Sankov@yandex.ru

ANATOMICAL FOCUS ON THE SACROCOCCYGEAL REGION IMPORTANCE IN NEUROLOGY

M.V. Sankova¹, V.N. Nikolenko^{1,2}, M.V. Oganessian^{1,2}, A.V. Sankov¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Objective: to study morphofunctional features of the sacrococcygeal region structures, their syntopy to neighboring anatomical formations and internal organs, as well as associated pathological processes and anomalies of their development to improve the search for the sacralgia and coccygodynia causes.

Material and methods: data from electronic resources e-Library.ru, CyberLeninck, Cochrane Library, Google Academy, Global Health, Medline, Elsevier, Scopus, Web of Science and PubMed were used.

Results. The sacrococcygeal region is a place of concentration of numerous nerve branches and plexuses innervating not only the pelvic organs but also the lower extremities. Even a small change in the form and function of any sacrococcygeal region components violates their correct syntopy and leads to the pathogenetic mechanisms, the leading manifestation of which is pain. The basis of the most pain syndrome cases is skeletal-muscular or nonspecific pain, in which the facet joints, sacroiliac joints, spinal muscles, piriformis muscle and ligaments are identified as anatomical

pain impulsion sources. Connective tissue dysplasia syndrome is a serious risk factor for musculoskeletal ligament failure, joint instability, and pain syndrome chronification at working age. Neuropathic pain caused by compression of the spinal root or "cauda equina" by disc herniation or spondylolisthesis is much less common. The least common pain in the sacroiliac region is caused by specific causes, including developmental abnormalities, injuries, internal organ diseases, tumors, infectious and autoimmune processes.

Key words: sacrococcygeal region, unpaired ganglion, sacralgia, coccygodynia, musculoskeletal pain, radiculopathy, spondylolisthesis, developmental anomalies, injury, sacral tumors, connective tissue dysplasia

For citation: Sankova M.V., Nikolenko V.N., Oganessian M.V., Sankov A.V. Anatomical focus on the sacrococcygeal region importance in neurology. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):67–76. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-67-76

For correspondence: Sankova M.V., e-mail: cankov@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Sankova M.V., <https://orcid.org/0000-0003-3164-9737>; e-mail: cankov@yandex.ru

Nikolenko V.N., <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>; e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Oganessian M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6432-5179>; e-mail: marine-oganessian@mail.ru

Sankov A.V., <https://orcid.org/0000-0003-0658-0520>; e-mail: A.V.Sankov@yandex.ru

Received 08.08.2023

Accepted 05.02.2024

Сокращения: ККО — крестцово-копчиковая область.

Введение. Боль в крестцово-копчиковой области (ККО) относится к распространенным жалобам, имеющим место в практике невролога. Сакралгия и кокцигодия занимают значимое место среди причин временной нетрудоспособности [1–3]. Постановка правильного диагноза и выбор тактики ведения таких пациентов нередко требует взаимодействия невролога с другими специалистами, включая гинеколога, онколога, хирурга, проктолога, ревматолога, уролога и терапевта [4]. Знание морфофункциональных особенностей структур ККО и их синтопии к соседним анатомическим образованиям и внутренним органам необходимо для понимания генеза возникающих здесь патологических процессов. Основу ККО составляет крестец, представляющий собой единую клиновидной формы кость, образованную пятью сросшимися в молодом возрасте крестцовыми позвонками. Эта неподвижная часть позвоночника считается уникальной составной частью аксиального скелета, в функции которого, помимо создания поддержки, устойчивого равновесия и высокой стабильности всего опорно-двигательного аппарата, входит перераспределение нагрузки с подвижных элементов позвоночника на неподвижные кости тазового пояса и нижние конечности. Вместе с копчиком крестец образует нижнюю кифотическую кривизну позвоночника, которая является одним из его физиологических изгибов, формирующихся в связи с вертикальным положением тела человека и обеспечивающих позвоночнику дополнительную упругость и демпфирование ударных нагрузок при движениях. Любые изменения морфологии крестца и его соединений приводят к деформациям позвоночного столба и перекосу таза [5–7]. Обилие в ККО соматических и автономных нервных

волокон, ганглиев и сплетений, их непосредственная близость к костным структурам, суставам и внутренним органам обуславливает высокую распространенность болевого синдрома при появлении здесь даже небольших патологических процессов травматического, дегенеративного, воспалительного или онкологического генеза [8–10].

Анатомические особенности крестцово-копчиковой области как фактор риска возникновения болевого синдрома. ККО является ключевым местом конвергенции замыкающих частей осевого скелета, центральной нервной системы и висцерального аппарата. Являясь продолжением поясничного отдела позвоночника, крестец и копчик представляют собой заключительное звено остова тела. Вместе с тазовыми костями они образуют вместилище для ряда жизненно важных органов. Крестцовый канал содержит каудальный сегмент спинного мозга — терминальную нить, способствующую его фиксации; и, наконец, находящееся в ККО значительное по размеру крестцовое сплетение регулирует работу тазовых органов и участвует в иннервации нижних конечностей. Уникальные анатомические особенности ККО и ее многофункциональная значимость во многом определяют клинические проявления возникающих здесь патологических процессов.

Крестец представляет собой единую массивную кость, которая обеспечивает устойчивость и стабильность всего опорно-двигательного аппарата и перераспределяет тяжесть головы, туловища и верхних конечностей на кости тазового пояса и нижних конечностей. Так как максимальные нагрузки приходятся на тела верхних крестцовых позвонков, именно они имеют наибольший передне-задний размер, который постепенно уменьшается в каудальном направлении. Существенную роль в предотвращении излишней подвижности, защите от повреждений и снижении нагрузки на мышцы играет связочный

аппарат этой области. Это прежде всего передняя продольная связка, простирающаяся по передней поверхности тел позвонков до тазовой поверхности крестца, и задняя продольная связка, располагающаяся вдоль задних поверхностей позвонков и заканчивающаяся около верхнего края крестцового канала. Дуги позвонков, остистые и поперечные отростки прилежащего поясничного позвонка соединены с крестцом и между собой с помощью комплекса коротких связок, к которым относятся желтые, межостистые и межпоперечные связки соответственно. Надостистая связка покрывает остистые отростки всех позвонков и прикрепляется к срединному крестцовому гребню. Особую значимость в фиксации крестцово-подвздошного сустава имеют внутрикостные крестцово-подвздошные связки. Стабилизации всего тазового кольца способствуют крестцово-остистая, крестцово-бугорная, передняя и задняя (короткая и длинная) крестцово-подвздошные связки. Крестцово-копчиковый сустав укреплен парными латеральными, передней и задней (поверхностной и глубокой) крестцово-копчиковыми связками. Любые изменения морфологии крестца и его соединений могут приводить к деформациям позвоночного столба, перекосу таза и возникновению выраженного болевого синдрома [6, 7].

По всему длиннику крестца проходит сужающийся книзу крестцовый канал, который является продолжением позвоночного канала и открывается крестцовой щелью. Так как в процессе онтогенеза спинной мозг отстает от роста позвоночного столба, он перемещается в позвоночном канале вверх и заканчивается мозговым конусом на уровне I–II поясничного позвонка [6, 11, 12]. В крестцовом канале спинной мозг продолжается в виде тонкой терминальной нити, которая внизу прикрепляется к телу II копчикового позвонка, срастаясь с его надкостницей. Это место предложено назвать «терминальным мысом центральной нервной системы» [13]. Верхний отдел терминальной нити, внутренняя ее часть, представляет собой рудимент каудального конца спинного мозга, который еще содержит нервную ткань. Он окружен передними и задними корешками поясничных и крестцовых нервов (сегментов LIII–SV и CI–II), которые тянутся в направлении соответствующих межпозвоночных отверстий, формируя «конский хвост», и находятся в слепо заканчивающемся мешке, образованном твердой мозговой оболочкой спинного мозга и оканчивающимся на уровне II–III крестцовых позвонков [6, 11]. В зависимости от периметра этого фиброзного мешка существуют разные варианты его окончания в виде заостренного или тупого конуса, что имеет важное значение при различных оперативных и диагностических манипуляциях на пояснично-крестцовом отделе позвоночного столба. Субарахноидальное пространство в этой области образует конечную поясничную цистерну, в которой сосредоточено максимальное количество цереброспинальной жидкости, в связи с чем оно представляет наибольший интерес в аспекте проведения спинальной анестезии [12].

Согласно последним исследованиям, длина внутренней части терминальной нити у взрослого человека в среднем составляет $156,7 \pm 2,9$ мм. Максимальная ее толщина ($0,65 \pm 0,02$ мм) приходится на ее начало, к середине она истончается на 20%, а к своему выходу из мешка — на 28%. Ниже уровня II–III крестцового позвонка она продолжается в наружную часть, представляющую собой соединительнотканное образование, сформированное из всех трех оболочек спинного мозга. Здесь она становится еще тоньше и составляет 40% от первоначальной толщины. Длина наружной части терминальной нити варьирует от 32,0 до 91,8 мм, составляя в среднем $64,4 \pm 1,8$ мм [13].

На уровне межпозвоночных отверстий крестца передние и задние крестцовые корешки сливаются и образуют крестцовые спинномозговые нервы. Эти нервы, в свою очередь, делятся на передние и задние ветви, которые выходят из крестцового канала на тазовую и дорсальную поверхности крестца через соответствующие отверстия. Ветви пятого крестцового спинномозгового нерва выходят из крестцового канала через крестцовую щель. Задние ветви крестцовых спинномозговых нервов дают начало внутренним веточкам, иннервирующим глубокие мышцы спины и кожу в области крестца, и наружным веточкам, направляющимся книзу и иннервирующим кожу средних отделов ягодичной области. Передние ветви крестцовых SI–SIV спинномозговых нервов, выйдя на тазовую поверхность крестцовой кости, совместно с передними ветвями LIV–LV поясничных нервов образуют самое значительное по размеру крестцовое сплетение. В состав крестцового сплетения входят преганглионарные, парасимпатические волокна, которые иннервируют мочевой пузырь, внутренние половые органы, сигмовидную и прямую кишку. Конечные нервы этого сплетения, объединяясь, формируют ствол седалищного нерва, который покидает тазовую полость и иннервирует мышцы нижней конечности. Небольших размеров копчиковое сплетение составляется передними ветвями пятого крестцового и копчиковых нервов и дает начало тонким веточкам, которые направляются к коже верхушки копчика [5–7, 11].

Тазовый отдел симпатических стволов представлен четырьмя узлами, которые находятся на внутренней поверхности крестца медиальнее крестцовых отверстий и связаны между собой как продольными, так и поперечными стволиками. От них отходит ряд ветвей, формирующих верхнее и нижнее подчревные автономные сплетения, которые участвуют в иннервации мочевого пузыря, внутренних половых органов и прямой кишки, и ряд соединительных ветвей, которые, присоединяясь к спинномозговым нервам, иннервируют нижнюю конечность [11]. Особое значение имеет непарный ганглий, названный в честь немецкого анатома Вальтера Августа и представляющий собой самую нижнюю симпатическую ганглионарную структуру, образованную слиянием тазовых частей симпатических стволов на уровне крестцово-копчикового сочленения. Он относится

к значимым коллекторам-распределителям висцеральной информации, воздействие на которые корректирует автономный тонус обширных регионов. Так, зона иннервации непарного ганглия включает в себя области промежности, дистальной части прямой кишки, ануса, дистальной части уретры и влагалища. В этом нервном узле происходит и обратная конвергенция сенсорной информации от этих органов, поэтому он является оптимальной мишенью для лечебной блокады или невролиза при локализации патологического процесса в тазовой и перинеальной области [14–16].

ККО является местом концентрации многочисленных нервных ветвей и сплетений, иннервирующих не только органы малого таза, но и нижние конечности, что играет важную роль в клинической практике и может быть предрасполагающим звеном в развитии ряда синдромов и заболеваний, ведущим проявлением которых является боль. В зависимости от того, какие структуры ККО вовлекаются в патологический процесс, различают скелетно-мышечную, или неспецифическую, боль, составляющую около 75–90% всех случаев, при которой в качестве наиболее частых анатомических источников болевой импульсации определяются фасеточные суставы, крестцово-подвздошные сочленения, мышцы позвоночника, грушевидная мышца и связки ККО; невропатическую боль, выявляемую приблизительно у 4–15% пациентов, при которой обнаруживается сдавление спинномозгового корешка (радикулопатия) или «конского хвоста» грыжей межпозвоночного диска или смещением поясничного позвонка; и, наконец, специфическую боль, имеющую место в 2–5% случаях, при которой боль в ККО связана с определенными причинами, а именно с аномалиями развития, травмами, заболеваниями внутренних органов, дисплазией соединительной ткани, новообразованиями, инфекционными и аутоиммунными процессами. Особое место занимают боли психогенного характера, их диагностика возможна лишь на основании исключения иных причин формирования болевого синдрома [3, 17]. Рассмотрим анатомические и клинические особенности наиболее частых источников болевой импульсации.

Синдром фасеточных суставов и дисфункция крестцово-подвздошных сочленений. Одной из наиболее частых причин неспецифической боли в ККО являются фасеточные (апофизеальные, или дугоотростчатые) суставы, которые образованы верхними суставными отростками первого крестцового позвонка, расположенными на заднем отделе основания крестца, и нижними суставными отростками пятого поясничного позвонка. В их структуры входят хрящ, фиброзная капсула, синовиальная мембрана и связки. Нейроанатомические исследования показали, что дисфункция фасеточных суставов может являться самостоятельным источником болевого синдрома, так как структуры этих соединений хорошо иннервируются и в них присутствуют инкапсулированные (тельца Фатера–Пачини) и свободные нервные окончания. Боль возникает в результате

воздействия длительной микротравматизации, связанной с ротаторными перегрузками, повышенной нагрузкой, постепенно приводящей к растягиванию капсулы суставов, подвывихам в них, эрозиям и деформации хряща. По характеру боль монотонная, тупая, обычно двусторонняя, более выраженная утром и к вечеру, после нагрузки. Болевой синдром склонен к рецидивированию и проецированию в пах, область тазобедренного сустава, ягодиц и бедра, что имитирует иррадиирующую боль при корешковом синдроме [18].

В 30% случаях причиной появления латерализованной неспецифической боли в ККО является дисфункция крестцово-подвздошного сустава — плоского амфиартроза, образованного ушковидной поверхностью тазовой кости и одноименной поверхностью латеральной части крестца, сформировавшейся в результате сращения поперечных отростков и рудиментов ребер крестцовых позвонков. Это соединение представляет собой комбинацию типичного синовиального сочленения и неподвижного хрящевого синостоза, которое прочно укреплено крестцово-подвздошными связками, ограничивающими движение таза вокруг различных осей крестца. Дисфункция крестцово-подвздошного сустава характеризуется болевым синдромом и изменением биомеханики этого сустава, проявляющимся либо резким ограничением его подвижности, либо его гипермобильностью и нестабильностью, создающей неадекватную нагрузку на окружающие ткани (капсулу, связочный аппарат, мышцы и кости). В большинстве случаев эта патология обусловлена травматическим повреждением, доля которого среди всех травм таза достигает 18%. Достаточно часто дестабилизация этого сустава формируется у женщин во время беременности, что ряд авторов связывают с расслаблением связочного аппарата перед родами и смещением центра тяжести тела вперед. Кроме того, среди частых причин возникновения дисфункции крестцово-подвздошного сустава выделяют длительные перенапряжения этой зоны (длительные статические нагрузки, бег, прыжки), дегенеративно-дистрофические заболевания поясничной зоны позвоночника и хирургические операции на позвоночнике [5, 6, 11, 19, 20]. Ученые Сеченовского Университета показали, что серьезным фактором риска несостоятельности связок опорно-двигательного аппарата, возникновения нестабильности соединений и хронизации болевого синдрома в трудоспособном возрасте является синдром дисплазии соединительной ткани. При этом патогномичными маркерами нарушения метаболизма коллагеновых и эластичных волокон у этих пациентов являются кифоз, измененные формы ног, готическое небо, «хруст» в области височно-нижнечелюстного сустава, гипермобильность суставов, варикозное расширение вен нижних конечностей, гиперэластичность ушных раковин и миопия умеренной и высокой степени [21]. Помимо связок, крестцово-подвздошный сустав стабилизируется мышцами, в первую очередь большой ягодичной и грушевидной мышцами, снижение тонуса

которых считается в настоящее время одной из причин его функциональной нестабильности.

Блокирование крестцово-подвздошного сочленения может иметь место при скрученном асимметричном тазе, конституциональной асимметрии длины ног и изменениях конфигурации поясничного отдела позвоночника. Боль, обусловленная дисфункцией крестцово-подвздошных сочленений, провоцируется статическими нагрузками, локализуется в крестцовой области, иррадирует в пах и бедро, обычно бывает более интенсивной в первой половине дня и уменьшается к вечеру. Доказано, что в самом суставе присутствуют как ноци-, так и механорецепторы, поэтому он может быть источником не только болевой, но и проприоцептивной афферентации. Иннервация околосуставной части происходит в основном из дорсальных и вентральных ветвей корешков LV, SI–IV, а также из вентральных ветвей ягодичного и запирающего нервов [22–26]. Близость крестцово-подвздошного сочленения к нервным структурам и сплетениям обуславливает возникновение разного рода иррадирующих и отраженных болей при дисфункции этого сустава. Так, показано, что внутрисуставное содержимое крестцово-подвздошного сочленения может воздействовать на поясничное эпидуральное влагалище, на пояснично-крестцовое сплетение и нервы, выходящие из дорсальных крестцовых отверстий [27].

Мышечно-тонический и миофасциальный синдромы. Крестец является местом начала и прикрепления многих мышечных групп. Так, на дорсальной поверхности крестца берут начало мышцы, формирующие мышечно-сухожильный каркас позвоночника. К ним прежде всего относятся широчайшая мышца спины и несколько частей выпрямителя позвоночника. Появление болевой импульсации, связанной с повреждением фасеточных суставов, позвонков или крестцово-подвздошных сочленений, сопровождается, как правило, рефлекторным мышечно-тоническим синдромом, который приводит к иммобилизации пораженного участка. Первоначально мышечный спазм отмечается только в коротких мышцах соответствующего позвоночного двигательного сегмента, в дальнейшем в этот процесс могут вовлекаться практически все мышцы позвоночного столба, как пара-, так и экстравертебральные. При этом физиологическая функция спазмированных мышц трансформируется в дополнительный источник боли и образует порочный круг, что приводит к ухудшению кровоснабжения данной области, усугублению дегенеративных изменений суставов, появлению патологических деформаций позвоночного столба и усилению болевого синдрома. Есть основание полагать, что не все мышцы одинаково подвержены формированию мышечно-тонического синдрома. Наиболее часто хроническое напряжение возникает в тензоре широкой фасции бедра, грушевидной мышце, квадратной мышце поясницы и во всех разгибателях позвоночника [5–7, 11].

В условиях тяжелой физической работы, статической нагрузки на позвоночник, монотонных

стереотипных движений, противоестественного положения тела, статичности позы и переохлаждения повреждение мышц может быть первичным по отношению к морфофункциональным изменениям позвоночника и суставов и представлять самостоятельный источник болевой импульсации в ККО. Патогномичным для миофасциального синдрома является наличие болезненных мышечных уплотнений и активных триггерных точек, пальпация которых вызывает возникновение иррадирующей боли, нередко с остаточным локальным чувством жжения и напряжения [28]. Одним из примеров такого рода патологии является синдром глубокой ягодичной боли, который включает в себя ряд состояний с похожими клиническими симптомами, такими как онемение или боль в ягодиче, в области тазобедренного сустава или задней части бедра, иррадирующей по ходу седалищного нерва. В большинстве случаев седалищный нерв компремируется грушевидной мышцей, которая берет начало на передней поверхности крестца, между II и IV крестцовыми тазовыми отверстиями, выходит из полости малого таза через большое седалищное отверстие и прикрепляется к вершине большого вертела бедренной кости. При длительной ходьбе, беге или продолжительном сидении на твердой поверхности могут возникнуть микроповреждения грушевидной мышцы, и возникающие при этом ее спазм, уплотнение и укорочение приводят к ущемлению седалищного нерва и появлению боли в крестце, ягодиче и бедре, отдающей в колено и сопровождающейся онемением нижней конечности. Помимо грушевидной мышцы возможно вовлечение таких мышц этой области, как верхняя и нижняя близнецовые мышцы, внутренняя и наружная запирающие мышцы, квадратная мышца бедра [7, 28–31].

Грыжа межпозвоночного диска и спондилолистез. Передний край основания крестца в месте соединения с пятым поясничным позвонком образует выступ — мыс, *promontorium*, сильно выступающий в полость таза и принимающий на себя максимальную нагрузку. Межпозвоночный диск, расположенный между последним поясничным позвонком и крестцом, подвергается наибольшему давлению. Воздействие травм, чрезмерных физических нагрузок или инфекционных заболеваний провоцирует разрыв фиброзного кольца и образование грыжи межпозвоночного диска. Смещаясь в сторону позвоночного канала или межпозвоночного отверстия, грыжевое выпячивание приводит к компрессии прилежащего спинномозгового корешка (радикулопатии), патогенез повреждения которого обусловлен также воспалительной реакцией, отеком и демиелинизацией. Компрессионная радикулопатия характеризуется возникновением стреляющей, жгучей боли, иррадирующей в нижнюю конечность и сопровождающейся изменением чувствительности. Нередко в этом случае выявляются чувствительные нарушения: парестезии, аллодиния, гиперпатия и дизестезии. Рефлекторно возникает мышечно-тонический синдром, который со временем становится самостоятельным фактором, поддерживающим

боль [6, 11, 32]. Подвывих поясничного позвонка и его смещение относительно крестца — спондилолистез — приводит к компрессии нервов и сужению позвоночного канала [33]. Синдром «конского хвоста» является грозным осложнением, требующим экстренного оперативного вмешательства в первые 48 ч от появления симптомов. Эта патология проявляется остро возникшим симметричным нарушением чувствительности в аногенитальной области, парезом обеих стоп и грубыми нарушениями функции тазовых органов [34, 35].

Пояснично-крестцовые лигаментозы. Возникновение болевого синдрома в ККО может быть связано с изменениями связочного аппарата этого региона. Наиболее часто причиной болевой импульсации становится патология (лигаментопатия) подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок, которые иннервируются дорсальными веточками SI–SIV крестцовых нервов. Кроме того, эти структуры содержат значительное количество не только механорецепторов, но и ноцицепторов, поэтому их повреждение сопровождается болью как невропатического, так и ноцицептивного характера. К основным критериям, используемым для диагностики лигамент-индуцированного болевого синдрома, относятся изменения структуры связок, индексов их жесткости и толщины в сравнении с бессимптомной стороной или возрастной нормой. Показано, что дистрофические изменения раньше всего определяются в зонах, граничащих с энтезами. Клинически значимая разница в толщине сопоставимых сегментов для подвздошно-поясничных связок составляет $\geq 30\%$, для задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок $\geq 20\%$; разница индексов жесткости (м/с): $> 16\%$, $> 17\%$ и $> 20\%$ соответственно. Во все возрастные периоды косвенным признаком лигаментопатии принято считать локальный остеопороз. Причиной появления лигамент-индуцированного болевого синдрома может быть компримирование (отек и/или перенапряжение связки) anomalно малого подсвязочного пространства (менее $0,65 \text{ см}^2$), в котором компактно расположены соответствующие нервы и сопровождающие их сосуды. Введение анестетика в эту зону под ультразвуковым контролем сопровождается существенным уменьшением интенсивности боли уже в течение первых 5 мин [36].

Крестцово-копчиковый симфиз. Небольшой овальной площадкой вершина крестца соединяется с верхней поверхностью копчика, образуя крестцово-копчиковый симфиз, хорошо выраженный у молодых людей, особенно у женщин. Снизу позвоночник завершает копчик, представляющий собой сросшиеся 4–5 недоразвитых позвонков. Анатомические варианты строения копчика отличаются степенью слияния копчиковых позвонков и углом крестцово-копчиковой кривизны. Синостозирование копчиковых позвонков начинается в подростковом возрасте, и завершение этого процесса в 45% случаев у женщин отмечается уже после 30 лет. При родах

под воздействием гормона релаксина копчик отклоняется кзади и тем самым существенно увеличивает выход из малого таза. Показано, что в норме отклонение этой кости в передне-заднем направлении у женщин может составлять $3,0 \pm 2,3 \text{ см}$, в то время как у мужчин оно полностью отсутствует [6, 37]. Подвижность копчика и его более поверхностное расположение у женщин способствует большей его травматизации и объясняет факт, что посттравматический кокцигеальный болевой синдром в 10 раз чаще отмечается у лиц женского пола. Повышенный риск возникновения переломов и вывихов копчика у женщин ряд авторов связывают также с тем, что женские копчиковые позвонки имеют меньшие размеры. Многочисленными отечественными и зарубежными авторами выявлена патогенетическая взаимосвязь дебюта сакралгии или кокцигодинии с травмами крестцово-копчикового симфиза. При незначительных ушибах и сохранении целостности связок смещения костных структур не происходит, и болевой синдром исчезает довольно быстро. Однако если в зоне повреждения образуется гематома, сдавливающая нервные сплетения, то боль стихает только по мере ее рассасывания. В случае формирования в этой зоне рубцовой ткани болевой синдром может приобретать затяжной характер. При частичном повреждении крестцово-копчиковых связок возникает нестабильность крестцово-копчикового сочленения и гипермобильность копчика, что также является одной из частых причин развития болевого синдрома в ККО. Разрыв крестцово-копчиковых связок приводит к подвывиху или вывиху копчиковых позвонков, при которых вывихнутый фрагмент смещается кпереди за счет тяги прикрепляющихся к нему подвздошно-копчиковых, лобково-копчиковых и копчиковых мышц. Повреждение этого мышечного комплекса при направлении травмирующей силы в область промежности или перпендикулярно к вершине копчика сопровождается смещением фрагментов копчика кзади. По тем же биомеханическим законам смещаются костные фрагменты копчика при его переломах или переломовывихах. У женщин причиной травматизации крестцово-копчикового отдела могут быть поздние и осложненные роды. Посттравматические поражения костно-хрящевой части копчика, а также его мышечно-фиброзного и нервно-сосудистого окружения изменяют биомеханику тазового дна и малого таза и служат причиной появления стойких алгий в каудальной части позвоночника. Вовлечение копчикового сплетения в патологический процесс сопровождается, как правило, нарушениями чувствительности, которые могут проявляться тактильной анестезией, гипестезией, гиперестезией или парестезиями в иннервируемой им области [37–40].

Аномалии развития крестцово-копчиковой области. Одной из причин формирования хронической боли в ККО в молодом возрасте являются аномалии развития крестцового отдела. К ним прежде всего относятся незаращение дужек крестцовых позвонков (*Spina bifida*) или их гипоплазия, недоразвитие

суставных или поперечных отростков, возникающие в результате нарушения внутриутробного развития эмбриона и существенно влияющие на статику позвоночника в целом и движение в каждом позвоночном двигательном сегменте [41].

На протяжении последних десятилетий отмечается изменение тропизма позвонков ККО и появление новых форм ассимиляционного (удлиненного) крестца, что характеризуется увеличением его высоты вследствие его сращения либо с первым копчиковым позвонком (нижняя сакрализация), либо с пятым поясничным (верхняя сакрализация). Поясничные позвонки при этом могут соединяться с крестцом как неподвижно при помощи синостоза, так и подвижно с образованием псевдоартроза, что служит морфологическим субстратом для развития бокового искривления позвоночного столба. Увеличение подвижности диска, расположенного над переходным позвонком, провоцирует развитие в нем дегенеративных изменений и является причиной появления болевого синдрома в ККО. Боли в этом случае усиливаются при длительном стоянии, подъеме и переносе тяжелых предметов, при поворотах и наклонах туловища. Нередко они сопровождаются онемением, парестезиями в ККО, болезненностью при пальпации в проекции остистых отростков нижних поясничных позвонков и по срединному гребню крестца. Сакрализация пятого поясничного позвонка, сочетающаяся с пояснично-крестцовым сколиозом и признаками защемления седалищного нерва, носит название синдрома Бертолотти. Возникающее при этом ограничение движений в пояснично-крестцовом сочленении приводит к ускоренной дегенерации и деформации межпозвонкового диска L4, что манифестирует ущемлением соседнего нервного корешка L5 и возникновением «седалищной» боли. Значительно реже наблюдается уменьшение числа крестцовых позвонков при одновременном увеличении числа поясничных — люмбализация, при которой существенно снижается статическая устойчивость позвоночного столба и повышается вероятность раннего развития приобретенных заболеваний позвоночника. Патологическая афферентация из рецепторов пораженных позвоночно-двигательных сегментов приводит к возникновению неспецифической боли в ККО [6, 11, 42–44].

Новообразования крестцово-копчиковой области. Источником болевого синдрома в ККО могут быть опухоли крестца и связанных с ним нервных образований, которые составляют около 1–7% всех новообразований позвоночника [45]. Большинство из них — это метастазы рака предстательной железы, почки, молочной железы, легкого и щитовидной железы. Достаточно часто встречается поражение крестца при множественной миеломе и лимфоме. Кроме того, нередким явлением является прорастание в него опухолей органов малого таза, особенно прямой кишки [46]. На втором месте по распространенности находятся врожденные опухоли крестца, которые манифестируют в детском и подростковом возрасте и являются предметом изучения педиатров

и неонатологов [45]. Третью группу новообразований крестца составляют первичные костные опухоли, прогноз которых во многом определяется их гистологией. К доброкачественным медленно растущим опухолям относят остеонид-остеоому, остеобластому и аневризмальную костную кисту. Остеонид-остеома и остеобластома отличаются друг от друга только размерами, чаще встречаются у молодых людей, поражают тело крестца и являются причиной возникновения выраженного сколиоза [47]. Аневризмальная костная киста крестца представляет собой опухолеподобное деструктивное заболевание, встречающееся у лиц молодого возраста и характеризующееся разрастанием соединительной ткани с образованием многочисленных сосудистых пространств, заполненных кровью [48]. Кроме того, среди доброкачественных новообразований крестца выделяют такую достаточно часто встречаемую патологию, как гигантоклеточная опухоль, но она состоит из остеокластоподобных гигантских клеток, склонных к агрессивному инвазивному росту и местному рецидивированию и метастазированию [49]. К высокозлокачественным опухолям крестца относят хондросаркому, саркому Юинга и остеосаркому. Наиболее распространенной из них считается остеосаркома, которая поражает преимущественно пояснично-крестцовый отдел позвоночника у лиц пожилого возраста. Эта опухоль, как правило, резистентна к лучевой терапии и имеет неблагоприятный прогноз [50]. Саркома Юинга является одной из самых агрессивных нейроэктодермальных злокачественных опухолей, которая возникает в подростковом возрасте, чаще у юношей, и ассоциируется с генетическими изменениями. Локализация этого образования в крестце ассоциируется с худшим прогнозом, чем при ее расположении в других отделах позвоночника или в трубчатых костях [51]. Хордома является уникальной злокачественной опухолью, которая развивается из эмбриональных остатков нотохорды, долгое время растет бессимптомно и клинически не манифестирует до средних лет. Преимущественно поражает корешки копчиковых, крестцовых и поясничных нервов [52]. Последнюю группу новообразований крестца образуют первичные неврогенные опухоли, возникающие параспинально из элементов прилежащей к крестцу нервной ткани, чаще у молодых людей. Наиболее распространены из них опухоли, развивающиеся из периферических нервов (шваннома, нейрофиброма). Образование, происходящее из элементов симпатической нервной системы, имеют веретенообразную форму, располагаются в тазу вдоль крестцового расширения симпатического ствола и называются ганглионевромами [46, 53].

Особое внимание в ККО заслуживают первичные новообразования терминальной нити — миксопапиллярная эпендимома и параганглиома, которые относятся к экстрамедуллярным интрадуральным опухолям спинного мозга. Первая является наиболее частым вариантом (83%), возникает из глиальных клеток концевой нити и располагается между

корешками «конского хвоста», сдавливая их при росте и обуславливая возникновение боли в спине и соответствующего неврологического симптомокомплекса. Второе новообразование встречается редко (3,8%), имеет нейроэндокринную природу и характеризуется, как правило, доброкачественным течением [54]. Наконец, нельзя не упомянуть про встречающиеся в крестцовом канале среди 4,6–9,0% взрослого населения кисты Тарлова, которые представляют собой расширения периневрия задних корешков спинного мозга, заполненные спинномозговой жидкостью. Их отличительной особенностью является то, что либо в просвете кисты, либо в структуре ее стенки проходят нервные волокна. У женщин кисты Тарлова выявляются несколько чаще, чем у мужчин. Локализуются преимущественно в области SI–II позвонков. Часто обнаруживаются случайно во время магнитно-резонансной или компьютерной томографии [55].

Клиническая картина при новообразованиях различна и зависит от размеров опухолей, направления их роста, распространенности и степени инвазии опухолевой ткани, однако первым и долгое время единственным признаком является боль в ККО и промежности, не проходящая в покое и усиливающаяся в ночное время. В ряде случаев такая неспецифическая симптоматика затрудняет своевременную диагностику опухолей, и пациентов долго лечат от «остеохондроза, ишиалгии и радикулита». Кроме того, опухоли часто трудно распознать при стандартной рентгенографии из-за присутствия газа. Следует обращать внимание на беспричинное быстрое снижение веса, возраст пациентов старше 50 лет и наличие злокачественного новообразования в анамнезе. Применение радионуклидной остеосцинтиграфии, рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии существенно повышает раннюю выявляемость этих патологических процессов [46, 56].

Патология внутренних органов и другие причины специфической боли в крестцово-копчиковой области. Тазовая поверхность крестца, гладкая и вогнутая, формирует заднюю стенку малого таза и является опорой и костным вместилищем для ряда органов. Поэтому патологические процессы в этих органах и окружающей их клетчатке малого таза, а также связанные с ними рефлекторные мышечно-тонические реакции занимают особое место в структуре причин болевого синдрома в ККО [6, 7, 11]. Так, стойкие алгии в каудальной части позвоночника часто сопровождают рецидивирующие заболевания мочевыводящей системы, половых органов, прямой кишки, висцероптоз и кистозные образования малого таза. Боль при поражении внутренних органов (висцеральная) часто плохо локализована, может сопровождаться тошнотой и расстройством стула, изменением окраски кожных покровов и избыточным потоотделением, носит коликообразный характер и нередко иррадирует в противоположную половину тела. Хирургические вмешательства в аноректальной области, на промежности и органах

малого таза нередко приводят к развитию массивного спаечного процесса, который также может вызывать комплекс болевой трансформации в ККО. Симптомами повреждения крестцово-подвздошного сустава и болевым синдромом часто манифестируют воспалительные (анкилозирующий спондилит, болезнь Рейтера, ювенильный ревматоидный, псориаз и туберкулезный артриты), метаболические (подагра и псевдоподагра) и дегенеративные (остеоартроз) заболевания, требующие дифференциальной диагностики и своевременного лечения [57, 58]. Особое внимание следует обращать на наличие локальной болезненности крестца, повышение местной температуры и лихорадку, указывающие на присутствие инфекционного процесса, риск которого существенно увеличивается у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией или наркоманией, получавших иммуносупрессивную терапию или внутривенные инфузии. Компрессионный перелом крестца или пятого поясничного позвонка можно предположить у пациентов, имеющих остеопороз различного генеза (пожилой возраст, при гиперпаратиреозе, после длительного применения кортикостероидов и т.д.) [20, 22–24].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
2. Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боли в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016:104 с. [Parfenov V.A., Isaikin A.I. Pain in the lower back: myths and reality. Moskva: IMA-PRESS; 2016:104 p. (In Russ.)].
3. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;3(36–37):10–14. [Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Syrovegina A.V. The results of the open multicenter study “MERIDIAN” to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors. *Russian Journal of Pain*. 2012;3(36–37):10–14. (In Russ.)].
4. Benditz A., Koehl P., Necula R., Schuh A. Schmerzen am Steißbein. *MMW Fortschr Med*. 2022;164(15):44–45. doi: 10.1007/s15006-022-1801-3
5. Mostafa E., Varacallo M. Anatomy, Back, Coccygeal Vertebrae. 2022 Jun 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751060/>
6. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Николенко В. Н., Чава С. В. Анатомия человека: учебник: в двух томах. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012:528 с. [Sapin MR, Nikolenko V.N., Nikityuk D. B., Chava S.V. Human anatomy. Textbook. In 2 volumes. Moskva: GEOTAR-Media; 2018:528 p. (In Russ.)].
7. Waxenbaum J.A., Reddy V., Williams C., Futterman B. Anatomy, Back, Lumbar Vertebrae. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083618/>

8. Mardon A.K., Leake H.B., Szeto K., Astill T., Hilton S., Moseley G.L., Chalmers K.J. Treatment recommendations for the management of persistent pelvic pain: a systematic review of international clinical practice guidelines. *BJOG*. 2022;129(8):1248–1260. doi: 10.1111/1471-0528.17064
9. Dydyk A.M., Gupta N. Chronic Pelvic Pain. 2022 Nov 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119472/>
10. Parsons B.A., Baranowski A.P., Berghmans B., Borovicka J., Cottrell A.M., Dinis-Oliveira P., Elneil S., Hughes J., Meselink B.E.J., de C Williams A.C., Abreu-Mendes P., Zumstein V., Engeler D.S. Management of chronic primary pelvic pain syndromes. *BJU Int*. 2022;129(5):572–581. doi: 10.1111/bju.15609
11. Ganapathy M.K., Reddy V., Tadi P. Neuroanatomy, Spinal Cord Morphology. 2020 Nov 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424790/>
12. Olawin A.M., M Das J. Spinal Anesthesia. 2022 Jun 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725984/>
13. Николенько В.Н., Сперанский В.С., Чучков В.М. Длина и диаметр терминальной нити, ее частей и варианты их сочетанной изменчивости. *Российские морфологические ведомости*. 1997;1(6):92–93. [Nikolenko V.N., Speransky V.S., Chuchkov V.M. Length and diameter of the terminal filament, its parts and variants of their combined variability. *Russian Morphologic Vedomosti*. 1997;1(6):92–93. (In Russ.)].
14. Gunduz O.H., Kenis-Coskun O. Ganglion blocks as a treatment of pain: current perspectives. *J Pain Res*. 2017;10:2815–2826. doi: 10.2147/JPR.S134775
15. Sencan S., Kenis-Coskun O., Demir F.G.U., Cuce I., Ercalik T., Gunduz O.H. Ganglion Impar block improves neuropathic pain in coccygodynia: A preliminary report. *Neurol Neurochir Pol*. 2018;52(5):612–617. doi: 10.1016/j.pjnns.2018.08.006
16. Foye P.M., Sajid N., D'Onofrio G.J. Ganglion impar injection approaches and outcomes for coccydynia. *Indian J Radiol Imaging*. 2018;28(4):482–483. doi: 10.4103/ijri.IJRI_64_18
17. Petersen T., Laslett M., Juhl C. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):188. doi: 10.1186/s12891-017-1549-6
18. Du R., Xu G., Bai X., Li Z. Facet Joint Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Pain Res*. 2022;15:3689–3710. doi: 10.2147/JPR.S389602
19. Ashby K., Yilmaz E., Mathkour M., Olewnik Ł., Hage D., Iwanaga J., Loukas M., Tubbs R.S. Ligaments stabilizing the sacrum and sacroiliac joint: a comprehensive review. *Neurosurg Rev*. 2022;45(1):357–364. doi: 10.1007/s10143-021-01625-y
20. Gartenberg A., Nessim A., Cho W. Sacroiliac joint dysfunction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Spine J*. 2021;30(10):2936–2943. doi: 10.1007/s00586-021-06927-9
21. Nikolenko V.N., Oganessian M.V., Vovkogan A.D., Cao Y., Churganova A.A., Zolotareva M.A., Achkasov E.E., Sankova M.V., Rizaeva N.A., Sinelnikov M.Y. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):660. doi: 10.1186/s12891-020-03698-0
22. Falowski S., Sayed D., Pope J., Patterson D., Fishman M., Gupta M., Mehta P. A Review and Algorithm in the Diagnosis and Treatment of Sacroiliac Joint Pain. *J Pain Res*. 2020;13:3337–3348. doi: 10.2147/JPR.S279390
23. Poilliot A.J., Zwirner J., Doyle T., Hammer N. A Systematic Review of the Normal Sacroiliac Joint Anatomy and Adjacent Tissues for Pain Physicians. *Pain Physician*. 2019;22(4):E247–E274.
24. Barros G., McGrath L., Gelfenbeyn M. Sacroiliac Joint Dysfunction in Patients with Low Back Pain. *Fed Pract*. 2019;36(8):370–375.
25. Prati C., Lequerre T., Le Goff B., Cortet B., Toumi H., Tournadre A., Marotte H., Lespessailles E. Novel insights into the anatomy and histopathology of the sacroiliac joint and correlations with imaging signs of sacroiliitis in case of axial spondyloarthritis. *Front Physiol*. 2023;14:1182902. doi: 10.3389/fphys.2023.1182902
26. Steinke H., Saito T., Kuehner J., Reibetanz U., Heyde C.E., Itoh M., Voelker A. Sacroiliac innervation. *Eur Spine J*. 2022;31(11):2831–2843. doi: 10.1007/s00586-022-07353-1
27. Fortin J.D., Washington W.J., Falco F.J. Three pathways between the sacroiliac joint and neural structures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(8):1429–34.
28. Barbero M., Schneebeli A., Koetsier E., Maino P. Myofascial pain syndrome and trigger points: evaluation and treatment in patients with musculoskeletal pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019;13(3):270–276. doi: 10.1097/SPC.0000000000000445
29. Chang C., Jen S.H., Varacallo M. Anatomy, Bony Pelvis and Lower Limb, Piriformis Muscle. 2022 Oct 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137781/>
30. Hicks B.L., Lam J.C., Varacallo M. Piriformis Syndrome. 2022 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846222/>
31. Son B.C., Lee C. Piriformis Syndrome (Sciatic Nerve Entrapment) Associated With Type C Sciatic Nerve Variation: A Report of Two Cases and Literature Review. *Korean J Neurotrauma*. 2022;18(2):434–443. doi: 10.13004/kjnt.2022.18.e29
32. Carnevale J.A., Goldberg J.L., Schwarz J. Lumbar Herniated Disc. *World Neurosurg*. 2022;166:52–53. doi: 10.1016/j.wneu.2022.07.059
33. García-Ramos C.L., Valenzuela-González J., Baeza-Álvarez V.B., Rosales-Olivarez L.M., Alpizar-Aguirre A., Reyes-Sánchez A. Degenerative spondylolisthesis I: general principles. *Acta Orthop Mex*. 2020;34(5):324–328.
34. Bulloch L., Thompson K., Spector L. Cauda Equina Syndrome. *Orthop Clin North Am*. 2022;53(2):247–254. doi: 10.1016/j.ocl.2021.11.010
35. Quale A. Cauda equina syndrome-the questions. *Int Orthop*. 2019;43(4):957–961. doi: 10.1007/s00264-018-4208-0
36. Юрковский А.М. Комплексная лучевая диагностика лигаментозов при синдроме боли в нижней части спины. *Медицинские новости*. 2019;8(299):47–51. [Yurkovsky A.M. Complex radial diagnostics of ligamentosa in low back pain syndrome. *Medical News*. 2019;8(299):47–51. (In Russ.)].
37. Manfre L., Gil I., Baptista T., Calvão Pires P., de Vivo A.E., Masala S., Chandra R.V., D'Anna G., Hirsch J.A. Coccygeoplasty: preliminary experience with this new alternative treatment of refractory coccydynia in patients with coccyx hypermobility. *J Neurointerv Surg*. 2023;15(1):82–85. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-018149
38. Kumagai Y., Biyajima M., Shimizu I., Ishii W. Coccyx subluxation: Coccyx pain aggravated by the prone position. *J Gen Fam Med*. 2022;23(6):409–410. doi: 10.1002/jgf2.570
39. Shams A., Gamal O., Mesregah M.K. Sacrococcygeal Morphologic and Morphometric Risk Factors for Idiopathic Coccydynia: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Global Spine J*. 2023;13(1):140–148. doi: 10.1177/2192568221993791
40. Ramieri A., Domenicucci M., Cellocchio P., Miscusi M., Costanzo G. Acute traumatic instability of the coccyx: results in 28 consecutive coccygectomies. *Eur Spine J*. 2013;22 Suppl 6(Suppl 6):S939–44. doi: 10.1007/s00586-013-3010-3
41. Graham P. Spina Bifida Occulta. *Orthop Nurs*. 2021;40(4):259–261. doi: 10.1097/NOR.0000000000000775
42. McGrath K., Schmidt E., Rabah N., Abubakr M., Steinmetz M. Clinical assessment and management of Bertolotti Syndrome: a review of the literature. *Spine J*. 2021;21(8):1286–1296. doi: 10.1016/j.spinee.2021.02.023
43. Huang Q.Q., Liu S.S., Liang G.Q. Advances in the study of anatomy and biomechanics of lumbosacral transitional vertebrae.

- Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2019;57(2):156–160. doi: 10.3760/cm.a.j.issn.0529-5815.2019.02.019
44. Hanhivaara J., Määttä J.H., Karppinen J., Niinimäki J., Nevalainen M.T. The Association of Lumbosacral Transitional Vertebrae with Low Back Pain and Lumbar Degenerative Findings in MRI: A Large Cohort Study. *Spine.* 2022;47(2):153–162. doi: 10.1097/BRS.0000000000004244
45. Fiani B., Runnels J., Rose A., Kondilis A., Wong A., Musch B.L. Clinical manifestations, classification, and surgical management of sacral tumors and the need for personalized approach to sacrectomy. *Surg Neurol Int.* 2021;12:209. doi: 10.25259/SNI_133_2021
46. Thornton E., Krajewski K.M., O'Regan K.N., Giardino A.A., Jagannathan J.P., Ramaiya N. Imaging features of primary and secondary malignant tumours of the sacrum. *Br J Radiol.* 2012;85(1011):279–86. doi: 10.1259/bjr/25247602
47. Amary F., Flanagan A.M., O'Donnell P. Benign Bone-Forming Tumors. *Surg Pathol Clin.* 2021;14(4):549–565. doi: 10.1016/j.path.2021.06.002
48. Mascard E., Gomez-Brouchet A., Lambot K. Bone cysts: unicameral and aneurysmal bone cyst. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101(1 Suppl):S119–27. doi: 10.1016/j.otsr.2014.06.031
49. Степанова Ю.А., Грицкевич А.А., Харазов А.Ф., Морозова М.В., Калинин Д.В., Карельская Н.А., Варава А.Б. Гигантоклеточная опухоль крестца: радиологические и морфологические характеристики. *Молекулярная медицина.* 2019;17(4):52–61. [Stepanova Y.A., Gritskevich A.A., Kharazov A.F., Morozova M.V., Kalinin D.V., Karelskaya N.A., Varava A.B. Gigantocellular tumor of the sacrum: radiological and morphological characteristics. *Molecular Medicine.* 2019;17(4):52–61. (In Russ.)].
50. Arumugam A. Sacral Osteosarcoma Masquerading as Posterior Thigh Pain. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2018;48(8):665. doi: 10.2519/jospt.2018.8032
51. Blay J.Y., De Pinieux G., Gouin F. Ewing's Sarcoma. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1477. doi: 10.1056/NEJMc2102423
52. Lee S.H., Kwok K.Y., Wong S.M., Chan C.X.J., Wong Y.T., Tsang M.L. Chordoma at the skull base, spine, and sacrum: A pictorial essay. *J Clin Imaging Sci.* 2022;12:44. doi: 10.25259/JCIS_62_2022
53. Isla A., Garcia-Feijoo P., Gómez A., Valderrábano S., Santiago S. Surgery of neurogenic tumors of the sacrum. *Neurocirugia.* 2022;33(2):53–60. doi: 10.1016/j.neucie.2020.11.001
54. Koeller K.K., Shih R.Y. Intradural Extramedullary Spinal Neoplasms: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics.* 2019;39(2):468–490. doi: 10.1148/rg.2019180200
55. Lim Y., Selbi W. Tarlov Cyst. 2023 Jun 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 35881759.
56. Алиев М.Д., Мусаев Э.Р. Эпидемиология опухолей крестца: обзор литературы. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2014;(1):7–15. [Aliev M.D., Musaev E.R. Epidemiology of sacral tumors. review. *Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin.* 2014;(1):7–15. (In Russ.)].
57. Allahverdi E., Allahverdi T.D. A retrospective clinical study on the pathologies detected in patients diagnosed with Coccydynia-Lumbosacralgia and their treatment. *Asian J Surg.* 2022:S1015-9584(22)00819-3. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.06.078
58. Shams A., Gamal O., Mesregah M.K. Sacrococcygeal Morphologic and Morphometric Risk Factors for Idiopathic Coccydynia: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Global Spine J.* 2023;13(1):140–148. doi: 10.1177/2192568221993791