

ООО «МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО»

ISSN 2658-7947



9 772658 794006 >

**Журнал включен
в международную
базу данных Scopus**

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

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 23.06.2020
Формат 60 × 88%.
Печать офсетная.
Печ. л. 7
Усл. печ. л. 7.
Уч.-изд. л. 6,5.

Подписка через интернет:

**Подписка на 1-е полугодие 2020 г.
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. 2020.
Том 25. № 2. 1–56.

Российский неврологический журнал

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит один раз в два месяца

Основан в 1996 г.

2 • 2020

Том 25

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

Н.Н. ЯХНО — д-р мед. наук, проф., 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)

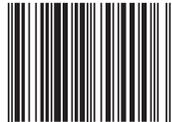
В.В. ГНЕЗДИЦКИЙ — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
В.Л. ГОЛУБЕВ — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
И.В. ДАМУЛИН — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
С.Н. ИЛЛАРИОШКИН — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
В.А. КАРЛОВ — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
В.В. КРЫЛОВ — д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)
А.Н. КУЗНЕЦОВ — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
О.С. ЛЕВИН — д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
И.В. ЛИТВИНЕНКО — д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. ОДИНАК — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, 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)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

В.М. Алифирова (д-р мед. наук, профессор, Томск, Россия)
Э.И. Богданов (д-р мед. наук, профессор, Казань, Россия)
А.В. Густов (д-р мед. наук, профессор, Нижний Новгород, Россия)
Г.Ю. Евзиков (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
В.В. Захаров (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
О.Е. Зиновьева (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
Г.А. Иваничев (д-р мед. наук, профессор, Казань, Россия)
А. Корицнов (д-р мед. наук, профессор, Висбаден, Германия)
С.В. Котов (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
С.М. Кузнецова (д-р мед. наук, профессор, Киев, Украина)
Д.Дж. Ланска (д-р мед. наук, Тома, Висконсин, США)
С.А. Лихачев (д-р мед. наук, профессор, Минск, Республика Беларусь)
Д.М. Меркулова (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
А.А. Михайленко (д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия)
Л.Б. Новикова (д-р мед. наук, профессор, Уфа, Россия)
А.С. Петрухин (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
П.И. Пилипченко (д-р мед. наук, профессор, Новосибирск, Россия)
И.Д. Стулин (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
Г.Г. Торопина (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
А.И. Федин (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)
И. Фитце (д-р мед. наук, профессор, Берлин, Германия)
В.И. Шмырев (д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия)

MEDICAL
INFORMATIONAL
AGENCY

ISSN 2658-7947



9 772658 794006 >

**The journal included
in the international
database Scopus**

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

All rights reserved. No part of this publication may not be recorded in the memory of the computer or reproduced by any means without the prior 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)

2020. Vol. 25. № 2. 1–56.
Russian Neurological Journal
(Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)

Russian Neurological Journal

Bimonthly peer-reviewed scientific
and practical journal

2 • 2020

Volume 25

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief N.N. YAKHNO – MD, PhS, 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.V. GNEZDYTSKY – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

V.L. GOLUBEV – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

I.V. DAMULIN – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

S.N. ILLARIOSHKIN – MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Moscow, Russia)

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

V.V. KRYLOV – MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

A.N. KUZNETSOV – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

O.S. LEVIN – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

I.V. LITVINENKO – MD, PhD, prof. (Sankt-Petersburg, Russia)

M.M. ODINAK – MD, PhD, DSc, prof., corresponding member of RAS (Sankt-Petersburg, Russia)

M.A. PIRADOV – MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow, Russia)

A.A. SKOROMETS – MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Sankt-Petersburg, Russia)

I.A. STROKOV – MD, PhD (Moscow, Russia)

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

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

E.I. Bogdanov – MD, PhD, DSc, prof. (Kazan, Russia)

A.V. Gustov – MD, PhD, DSc, prof. (Nizhnij Novgorod, Russia)

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

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

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

G.A. Ivanichev – MD, PhD, DSc, prof. (Kazan, Russia)

A. Korsbunov – MD, PhD, DSc, prof. (Wiesbaden, Germany)

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

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

D.J. Lanska – MD, PhD, DSc (Tomah, Wisconsin, USA)

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

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

A.A. Mikhailenko – MD, PhD, DSc, prof. (Sankt-Petersburg, Russia)

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

A.S. Petrukbin – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

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

I.D. Stulin – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

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

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

I. Fietze – MD, PhD, DSc, prof. (Berlin, Germany)

V.I. Shmyrev – MD, PhD, DSc, prof. (Moscow, Russia)

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА



Уважаемые коллеги — члены редакционной коллегии, редакционного совета, отечественные и зарубежные авторы и читатели «Российского неврологического журнала», рад сообщить вам, что журнал включен в международную базу цитирования Scopus. Напомню, что «Российский неврологический журнал» был создан взамен «Неврологического журнала», издававшегося с 1996 по 2019 г., также цитировавшегося в базе Scopus h-index 3; Q 4.

Планируем в ближайшее время значительно повысить рейтинг журнала, активизировать распространение журнала в зарубежных странах, привлечь большее количество иностранных статей.

Присылайте свои статьи для публикации на сайт журнала <https://www.r-n-j.com> или по электронной почте rnj@medbook.ru.

Подписывайтесь на журнал:

- печатная версия «Пресса России» — 33358;
- с 2021 г. так же доступна подписка через «Роспечать» — 81575;
- электронная подписка на eLibrary — sales@elibrary.ru.

Главный редактор «Российского неврологического журнала» академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ, профессор *Н.Н. Яхно*

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

Казиков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Наследственные нервно-мышечные болезни. Часть 3. Мышечные дистрофии: патогенез, диагностика и лечение

Кузьминова Т.И., Мухаметзянова А.Х., Магомедкеримова Л.В. Психологические методы лечения хронической неспецифической боли в спине

Климкин А.В., Скрипченко Н.В., Войтенков В.Б., Бедова М.А. Этиология и патогенез паралича Белла

ИССЛЕДОВАНИЯ
И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Нужный Е.П., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Андреев М.Н., Ветчинова А.С., Иллариошкин С.Н. Атаксии с нарушением репарации ДНК у пациентов взрослого возраста: описание серии клинических случаев и обзор литературы

Шулешова Н.В., Панченко Н.И., Панях М.Б. Случай прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии в сочетании с разрывом церебральной артериальной аневризмы и гиперпаратиреозом

Меркулов Ю.А., Магомедова А.М., Гамбург А.М., Меркулова Д.М. Клинический опыт применения ипидакрина при туннельной невропатии

Яковлев А.Ю., Белоус М.С., Рябикова М.А., Яковлева А.Н. Когнитивная дисфункция после протезирования тазобедренного сустава: возможности инфузионной профилактики

REVIEWS

Kazakov V.M., Skoromets A.A., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O. Hereditary Neuromuscular Diseases. Part 3. Muscular Dystrophies: Pathogenesis, Diagnosis and Attempts of Trial Treatments

Kuzminova T.I., Mukhametzyanova A.Kh., Magomedkerimova L.V. Psychological Methods of Chronic Non-Specific Pain Treatment

Klimkin A.V., Skripchenko N.V., Voitenkov V.B., Bedova M.A. Etiology and Pathogenesis of Bell's Palsy

CLINICAL RESEARCHES
AND CASE REPORTS

Nuzhnyi E.P., Klyushnikov S.A., Abramycheva N.Yu., Fedotova E.Yu., Andreev M.N., Vetchinova A.S., Illarioshkin S.N. Ataxia with Impaired DNA Repair in Adults: A Case Series and Review of the Literature

Shuleshova N.V., Panchenko N.I., Paneyakh M.B. Case of Progressive Fibrodysplasia Ossificans in Combination with a Rupture of Cerebral Arterial Aneurysm and Hyperparathyroidism

Merkulov Yu.A., Magomedova A.M., Gamburg A.M., Merkulova D.M. Clinical Practice of Ipidacrinum Application in Tunnel Neuropathy

Yakovlev A.Yu., Belous M.S., Ryabikova M.A., Yakovleva A.N. Cognitive Dysfunction After Hip Replacement: Opportunities for Infusion Prevention

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ БОЛЕЗНИ. ЧАСТЬ 3. МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Казаков В.М.^{1,2}, Скоромец А.А.¹, Руденко Д.И.^{1,2}, Стучевская Т.Р.^{1,2}, Колынин В.О.^{1,2}

¹Кафедра неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Отделение нервно-мышечных болезней ГМПБ 2, Санкт-Петербург, Россия

Обсуждается мембранная теория слабости мышц при наследственных мышечных дистрофиях вследствие повреждения сарколеммы и мембран других органелл скелетной мышцы, роль КТ, МРТ и фосфорной МРТ-спектроскопии в диагностике мышечных дистрофий, а также использование неинвазивного способа пренатальной диагностики путем молекулярно-генетического анализа ДНК плода, полученной из крови беременной женщины. Описаны различные пробные способы лечения мышечных дистрофий.

Ключевые слова: патогенез прогрессирующих мышечных дистрофий; мембранная теория поражения мышц; роль КТ, МРТ и фосфорной МРТ-спектроскопии в диагностике мышечных дистрофий; пренатальная диагностика и методы лечения.

Для цитирования: Казаков В.М., Скоромец А.А., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Наследственные нервно-мышечные болезни. Часть 3. Мышечные дистрофии: патогенез, диагностика и лечение. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):5–11 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-5-11.

Для корреспонденции: Казаков В. М. — e-mail: valerykazakov@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Казаков В.М., e-mail: valerykazakov@mail.ru

Скоромец А.А., e-mail: askoromets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Руденко Д.И., e-mail: dmrud_H2@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0561-4194>

Стучевская Т.Р., e-mail: timamd@gmail.ru

Колынин В.О., e-mail: vkolynin@mail.ru

HEREDITARY NEUROMUSCULAR DISEASES. PART 3. MUSCULAR DYSTROPHIES: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND ATTEMPTS OF TRIAL TREATMENTS

Kazakov V.M.^{1,2}, Skoromets A.A.¹, Rudenko D.I.^{1,2}, Stuchevskaya T.R.^{1,2}, Kolynin V.O.^{1,2}

¹Department of Neurology First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia

²State Medical University, Russia Department of Neuromuscular Diseases, City Hospital 2, St. Petersburg, Russia

Membrane theory of muscle weakness in hereditary muscular dystrophy was described with accent of predominated Ca²⁺ ions in skeletal muscle due to destruction of the sarcolemma and other membranes of the different organelles of the skeletal muscle. Showed the role of CT, MRI and phosphorus NMR-spectroscopy as well as the noninvasive the analysis cell-free fetus DNA in maternal plasma for prenatal diagnostic of muscular dystrophies. The different a trial attempts of treatment of muscular dystrophy was described.

Key words: membranes theory of the muscle affection; the role of CT, MRI and phosphorus NMR-spectroscopy in diagnosis of muscular dystrophy; noninvasive prenatal diagnosis and the different principles of muscular dystrophy treatment.

For citation: Kazakov V.M., Skoromets A.A., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O. Hereditary Neuromuscular Diseases. Part 3. Muscular Dystrophies: Pathogenesis, Diagnosis and Attempts of Trial Treatments. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(2):5–11 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-5-11.

For correspondence: Kazakov V.M. — e-mail: valerykazakov@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kazakov V.M., e-mail: valerykazakov@mail.ru

Skoromets A.A., e-mail: askoromets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Rudenko D.I., e-mail: dmrud_H2@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0561-4194>

Stuchevskaya T.R., e-mail: timamd@gmail.ru

Kolynin V.O., e-mail: vkolynin@mail.ru

Патогенез прогрессирующих мышечных дистрофий (ПМД)

Мембранная теория. Наиболее популярной является гипотеза генерализованного дефекта мембран мышц. Предполагается, что нарушение синтеза дистрофина и дистрофин-связанных белков приводит к повышенной проницаемости сарколеммальной мембраны и нарушению функционирования вольтаж-зависимых ионных кальциевых каналов сарколеммы. Это приводит к избыточному поступлению ионов кальция внутрь клетки, который путем активации протеаз и пептидаз оказывает прямое некротизирующее действие на миофибриллы, а также является мощным стимулятором апоптоза. Эта гипотеза объясняет факт снижения активности саркоплазматических ферментов в мышечной ткани у больных ПМД и увеличение их концентрации в сыворотке крови.

Увеличение концентрации ионов кальция в саркоплазме ведет также к активации мембранных фосфолипаз, повреждающих липидный биослой мембран. Это обуславливает нарушение липидно-белковых взаимодействий мембран различных органелл мышечной клетки (митохондрии, лизосомы, пероксисом), в том числе мембран саркоплазматического ретикулума и сарколеммы. Вследствие структурных дефектов митохондриальных мембран в миофибриллах снижается дезаминирующая активность фермента моноаминоксидазы, что способствует накоплению катехоламинов, оказывающих токсическое действие на мышечные волокна и сосуды.

Повреждение мембран митохондрий ведет к перегрузке митохондрий кальцием, что приводит к неустойчивости реакций окислительного фосфорилирования и нарушению образования АТФ. Повреждение мембран лизосом способствует проникновению лизосомальных ферментов (протеаз, пептидаз, РНКаз) в саркоплазму и усилению катаболических процессов. Избыток кальция в пероксисомах нарушает образование энергии за счет окисления жирных кислот с очень длинной цепью. Он также усиливает перекисное окисление образовавшихся жирных кислот в клеточных мембранах. Это приводит к накоплению свободных радикалов, которые также повреждают липидный слой плазматических мембран и мембран органелл в мышечной клетке.

Таким образом, аккумуляция кальция и индуцированные им биохимические реакции приводят к деградации мышечных волокон и увеличению соединительной и жировой ткани в мышцах, нарушению механизмов сокращения и расслабления мышечных волокон.

Диагностика прогрессирующих мышечных дистрофий (ПМД). Почти при всех типах МД при использовании дополнительных методов исследования (электрофизиологические, гистологические, гистохимические биохимические, электронномикроскопические, ультразвуковые, компьютерная и магнитно-резонансная томография) обнаруживаются неспецифические изменения, и все перечисленные методы не позволяют поставить точный диагноз

типа дистрофии. Однако все эти методы позволяют подтвердить наличие миогенного процесса, то есть миодистрофию, и отличить ее от неврогенных атрофий (нейропатий и невропатий) и врожденных миопатий с характерными гистологическими изменениями мышечных волокон, а также митохондриальных и метаболических миопатий.

Точный диагноз типа МД устанавливается на основании молекулярно-генетических исследований (ПЦР и анализ конформационного полиморфизма однонитевой ДНК для обнаружения мутации в гене), иммуноблоттинга и иммуногистохимии (с использованием меченых антител к специфическим белкам — продуктам генов), а также фосфорной МР-спектроскопии [1].

Рентгеновская компьютерная томография (КТ). Нормальная мышца имеет гомогенный вид и представлена **нормоденсивной** зоной плотностью от 50 до 70 единиц по Хаунсфилду. Гиперденсивная зона представлена костью (белый цвет), гиподенсивная зона — жировой клетчаткой, соединительной тканью и водой (темный цвет). В месте развития жировой и соединительнотканной дегенерации снижается плотность мышечной паренхимы от -8 до -112 единиц (по Хаунсфилду). Гипертрофированная мышца представлена гиперденсивной зоной (белый цвет), а псевдогипертрофированная мышца — гомогенной гиподенсивной зоной (темный цвет). При миопатии раньше снижается плотность мышцы вследствие замещения мышцы жировой и соединительной тканью и позднее уменьшается размер мышцы из-за ее атрофии. При невропатии раньше появляется уменьшение размера мышцы вследствие атрофии и позднее снижается плотность мышцы вследствие замещения жировой тканью. КТ позволяет отличить миопатию от денервационной атрофии и полимиозита. При полимиозите на КТ выявляются гиподенсивные участки — признаки инфильтрации, нахождения жидкости (воды) в этих участках мышцы.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) мышцы. Получение изображения основано на определении плотности ядер протонов (водорода) в различных структурах мышцы и времени их релаксации. Структуры с малой плотностью ядер протонов (мышца, кости) дают сигналы слабой интенсивности (они имеют темный цвет). Жир, вода и соединительная ткань, наоборот, дают сигнал сильной интенсивности (они имеют белый цвет). МРТ, как и КТ, позволяет установить размер мышцы, выявить жировое перерождение мышцы и формулу мышечных поражений [2–4].

Таким образом, УЗИ, КТ и МРТ позволяют определить морфологические изменения в мышце.

Фосфорная МР-спектроскопия. Этот метод позволяет изучить энергетический метаболизм мышцы, оценить состояние всех путей образования энергии (АТФ) в скелетной мышце за счет окисления углеводов (окислительное фосфорилирование) и жиров в митохондриях, креатинфосфата, анаэробного гликолиза и гликогенолиза. С помощью

МР-спектроскопии непосредственно определяют РН клетки, концентрацию фосфокреатина, АТФ, неорганического фосфата и лактата. Косвенным путем, через подсчет различных соотношений и коэффициентов, используя «перекрестные теоремы», можно оценить активность энзимов, участвующих в окислительном фосфорилировании, расщеплении гликогена, жировом обмене. Метод безопасен, безболезнен, и результаты повторных исследований позволяют проследить влияние различных препаратов на энергетический метаболизм мышцы, то есть оценить эффективность проводимого лечения. В ряде случаев МР-спектроскопия позволяет выявить первичный биохимический дефект, дефицит определенного энзима, поэтому метод можно использовать для диагностирования различных видов гликогенозов и митохондриальных миопатий [1].

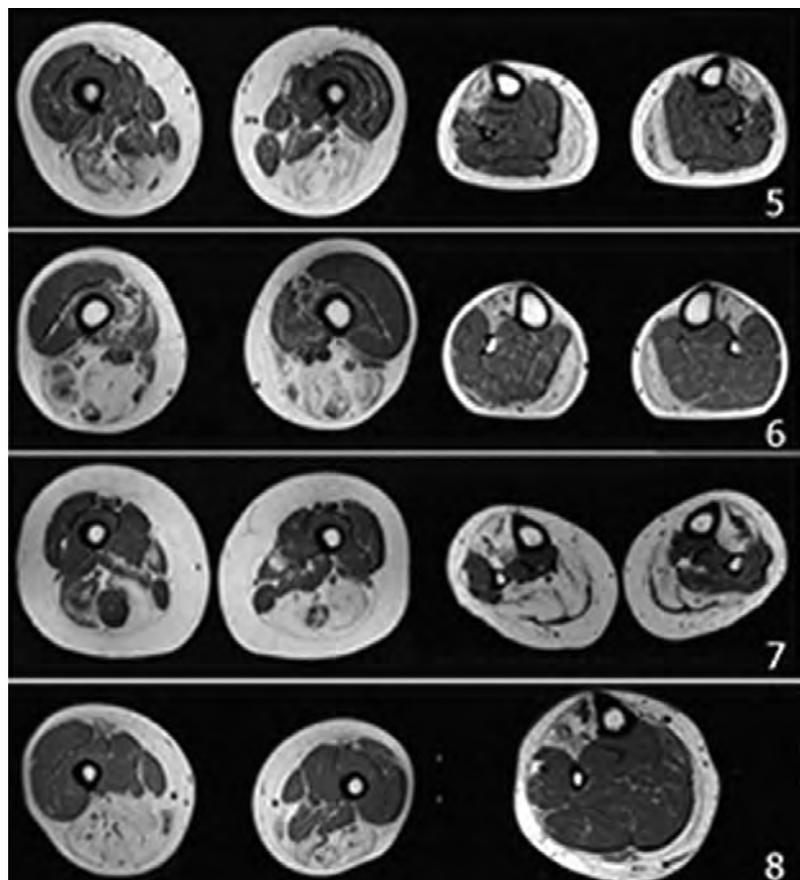
Пренатальная диагностика. До недавнего времени широко использовался трансабдоминальный амниоцентез, который выполнялся на 8–9-й нед. беременности для генетического анализа клеток амниотической жидкости или ворсинок хориона [5]. Однако в настоящее время для пренатальной диагностики мышечных дистрофий и других наследственных заболеваний используется неинвазивный способ диагностики путем молекулярно-генетического анализа ДНК плода, полученной из крови беременной женщины [6, 7].

Попытки пробного лечения мышечных дистрофий. Широко используются реабилитационные методы: массаж, гимнастика, плавание, растяже-

ние мышечных контрактур, ортезы, фиксирующие голеностопный, коленный и тазобедренный суставы, специальные корсеты для исправления сильного кифоза или сколиоза, хирургические операции для исправления патологической деформации стопы, кифоза и фиксации лопаток к грудной клетке, кресла на колесах с автоматическим управлением и дыхательные аппараты. По мнению большинства исследователей, перечисленные выше методы улучшают двигательную активность больных. Из медикаментозных средств применяют коэнзим Q10 по 100–150 мг в день в течение 1 года. Коэнзим Q10 является главным транспортером электронов, который переносит их от комплексов I, II, а также электронов, образующихся при окислении жирных кислот и длинноцепочечных аминокислот в цикле Кребса, на комплекс III. Другой транспортер — цитохром C — переносит электроны на комплекс IV. Однако коэнзим Q10 и цитохром C, наряду с переносом электронов по дыхательной цепи, осуществляют также перенос ионов водорода из матрикса митохондрий в межмембранное пространство. В процессе обратного тока протонов внутрь матрикса митохондрий (в комплексе V) происходит утилизация освобождаемой в дыхательной цепи энергии путем фосфорилирования АДФ в АТФ и других макроэргических фосфатов и создается запас энергии биологического окисления. Митохондрии называют энергетическими станциями клетки, они поглощают 90% кислорода, поступающего в организм человека, и образуют 80–90% АТФ [8].

Рис. 1. МРТ мышц голени в T1-взвешенном изображении (ВИ) у больных с конечным фенотипом ЛЛКМД2. Жировая дегенерация (гиперинтенсивный сигнал) мышц задней группы бедер (справа) и перонеальной группы (слева), включая *mm. gastrocnemius (caput mediale)*

Fig. 1. MRI of the lower leg muscles in T1 in patients with the final phenotype of FSLMD2. Fatty degeneration (hyperintensive signal) of the muscles of the posterior thigh group (right) and the peroneal group (left), including *mm. gastrocnemius (caput mediale)*



Идебенон (Noben) — аналог убиквинона (CoQ); антиоксидант, блокирует перекисное окисление липидов и образование свободных радикалов, участвует в транспорте электронов в дыхательной цепи митохондрий [9, 10]. При болезни Дюшенна обычная доза составляет 5 мг/кг массы тела, а при тяжелых случаях болезни 400–500 мг в день в течение 1 года. Витамин Е по 400 мг × 3 раза в день до 1600 мг (1600 мг равняется 800 МЕ) в течение 6–12 мес., а также L-карнитин по 1 г 2–3 раза в день.

Верапамил — блокатор кальциевых каналов, редко используется для лечения миопатий (см. патогенез МД и роль йонов кальция в повреждении мышцы). Максимальная доза верапамила — до 240 мг в день.

В последние 5 лет для лечения МД Дюшенна (МДД) применяют стероидные препараты — преднизолон или дефлазакорт. Первоначально использовали непрерывный способ лечения: доза преднизолона 0,3–0,75 мг на 1 кг массы тела с ежедневным приемом в течение 6 мес. [8]. Однако С. Angelini, Е. Peterle [11] предложили прерывистый способ лечения: преднизолон 0,75 мг/кг/день или дефлазакорт 0,9 мг/кг/день. Назначается препарат каждые 10 дней в месяц в течение 6–12 мес. По мнению авторов, эффект лечения тот же, но осложнений значительно меньше. Дефлазакорт дает меньше осложнений, чем преднизолон, в плане задержки жидкости, гипертензии и прибавки массы тела.

Ряд авторов [12] использовали для лечения бета-саркогликанопатий сочетание дефлазакорта в дозе 0,9 мг/кг/день в течение 30 мес. и пентоксифиллина, который добавили через 4 мес. после начала лечения дефлазакортом. Несмотря на наличие у больных тяжелого поражения мышц преимущественно тазово-бедренной области отмечалось замедление прогрессирования болезни. Авторы объясняли положительный эффект действием пентоксифиллина. Пентоксифиллин является блокатором фосфодиэстеразы. По данным рандомизированных исследований, он уменьшает воспаление и фиброз и увеличивает силу мышц [11, 12].

В настоящее время проводится испытание другого стероидного препарата *varmorolone* [13]. Это новый стероидный противовоспалительный препарат, аналог преднизолона, сохраняющий целостность костной ткани, не вызывающий остеопороз и гипергликемию (5 мг на 1 кг массы тела в день; максимальная доза 6 мг/кг/день).

При МД Дюшенна, как вероятно и при других МД, изменяется гуморальный и клеточный иммунитет. В мышце оказывается много некротизированных мышечных волокон, и в ответ появляются моноклональные антитела, представленные цитотоксическими Т-клетками. Отмечается повышенная чувствительность дистрофической мышцы к повреждающему действию Т-клеток. Для предотвращения такой иммунной атаки и используются стероиды.

Однако стероиды обладают не только противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью

(другие иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, циклофосфамид) обычно не оказывают положительного эффекта при МД Дюшенна). Имеются и другие механизмы действия стероидов, например стероиды влияют на экспрессию генов. В частности, они вызывают гиперэкспрессию гена утрофина, что приводит к увеличению синтеза утрофина в мышечной клетке. В качестве возможного механизма действия стероидных препаратов была предложена концепция стабилизации стероидами липидного биослоя плазматической мембраны.

Стероиды влияют на миогенез и обменные процессы в клетке, уменьшают концентрацию внутриклеточного кальция, стимулируют пролиферацию миоцитов и блокируют распад белков (протеолизис) [14, 15]. Однако они не предотвращают развитие фиброза мышц и контрактуры. Таким образом, маловероятно, что только иммуносупрессивное действие стероидов является важным фактором в лечении МД.

Существует опыт лечения циклоспорином, который применяли при МД Дюшенна в дозе 5 мг на 1 кг массы тела ежедневно в течение 2 мес. Полагают, что циклоспорин уменьшает количество цитотоксических лимфоцитов, а также может вырабатывать интерлейкины, различные противовоспалительные цитокины и гамма-интерферон к Т-лимфоцитам.

Ряд авторов рекомендуют использовать циклоспорин А при миопатии Бетлема и синдроме Ульриха в дозе 4 мг/кг массы тела ежедневно 2 мес. [16, 17]. Было обнаружено, что этот препарат блокирует кальциевый канал, который нарушает обмен утрофина, и ингибирует повышенную проницаемость митохондриальных пор, что обеспечивает сохранность экстрацеллюлярных белков, таких как коллаген 6-го типа, ламинин и коллаген 1-го типа. Эти процессы уменьшают дегенерацию мышечных волокон и улучшают процессы регенерации.

Гентамицин вызывает реэкспрессию гена дистрофина в мышечных волокнах у больных МДД с нонсенс-точковыми мутациями (преждевременный стоп-кодон). Препарат частично восстанавливает считывание информации с поврежденного кодона и в какой-то степени восстанавливает синтез дистрофина. Это подтверждается методами иммуногистохимии и вестерн-блоттингом. Первый курс занимает 6 дней: гентамицин в дозе 6 мг на 1 кг массы тела разводится в 500,0 мл физраствора, вводится в течение 2 ч. Второй курс проводится через 4 нед. и занимает также 6 дней. Доза гентамицина — 7,5 мг на 1 кг массы тела в 500 мл физраствора, введение в течение 2 ч [18].

При лице-лопаточно-плечевой МД (ЛЛПМД) проводили клинические испытания альбутерола (сальбутамола) — симпатомиметика, агониста бета-2-адренорецепторов, по 8 мг 2 раза в день (16 мг) или 4 раза в день (32 мг) в течение года. Нарастания силы мышц не было, несколько увеличилась масса мышц. Побочные действия: возможны тахикардия, ишемия миокарда, аритмия, кардиопатия. Альбутерол является бронходилататором и используется при

бронхиальной астме [19]. В 2007 г. начали испытывать новый агонист бета 2-адренорецепторов — формотерол [20]. Его исследовали у 65 больных ЛЛПМД в течение 26 нед. Назначали формотерол в микродозах в течение 4 недель. Обнаружили гипертрофию мышц и улучшение их функции.

Описаны единичные попытки лечения больных МД трофическими факторами — рекомбинантным гормоном роста человека (0,1 мг на 1 кг массы тела) и рекомбинантным инсулиноподобным фактором (15 мкг на 1 кг массы тела). Отмечался положительный эффект на белковый обмен в мышце. Инсулиноподобный фактор роста стимулирует регенерацию мышцы путем активации генов, участвующих в миогенезе. Введение инсулиноподобного фактора роста проводили с помощью аденовирусов [21].

В 2005 г. [22] на специальной сессии обсуждался вопрос о новых способах лечения МД Дюшенна. Предложены дальнейшие эксперименты на лабораторных мышцах.

Торможение активности протеаз, разрушающих белки мышцы. Фермент кальпаин, относящийся к протеазам, содержится в мышечной клетке в неактивном состоянии. Когда происходит повреждение мышечной мембраны вследствие отсутствия дистрофина, в клетку устремляются ионы кальция, которые активируют кальпаин, и это приводит к деградации мышечных волокон. Препарат леупептин ингибирует кальпаин и предотвращает массивное повреждение мышцы. Исследование на мышцах дало положительный эффект. Другой ингибитор кальпаина — BBIC (Bowman-Birk inhibitor concentrate). В эксперименте на лабораторных мышцах показано уменьшение распада мышечных волокон.

Торможение активности миостатина с помощью моноклональных антител. Активный миостатин (трансформирующий фактор роста) через ряд химических реакций внутри клетки ингибирует биосинтез новых мышечных белков. В эксперименте на лабораторных мышцах после введения человеческих антител (MYO-029) к миостатину в течение 3 мес. отмечали увеличение мышечной массы и силы [21, 22]. В начале 2005 г. начато клиническое испытание действия антител к миостатину на больных МД Беккера, лице-лопаточно-плечевой и конечностно-поясной формами. Оценка результатов проведена в конце 2008 г. Больные и врачи отмечали нарастание двигательной активности, увеличение массы и силы мышц. Однако получение человеческих антител (MYO-29) для лечения МД — очень дорогой метод.

Обнаружены белки, которые не содержат антител, подавляющие миостатин другим путем, — фоллистатин и родственные фоллистатину белки (активин или белок рецептора 2В активина (ACVR2B)). Введение фоллистатина, который блокирует рецепторы миостатина, дистрофическим мышцам приводило к увеличению массы и силы мышц. Предложено также в эксперименте на лабораторных мышцах введение гена фоллистатина в мышцу или артерию с помощью аденоассоциированного вирусного век-

тора. Отмечали у лабораторных мышцей увеличение массы и силы мышц, а также уменьшение клеточной инфильтрации в мышце [23, 24].

Перспективы генной терапии МД в будущем. Заместительная генная терапия — это перспективный способ лечения МД Дюшенна. Первоначально ожидали, что клеточно-опосредованный перенос нормального аллеля гена дистрофина путем введения в мышцу миобластов будет весьма полезным. Но после нескольких испытаний этого метода на мышцах мальчиков с МД Дюшенна оказалось, что миобласты не способны передвигаться внутри мышцы, не способны дифференцироваться в миотубулы и остаются клетками-сателлитами, а главное, миобласты не способны передавать ген дистрофина (то есть ДНК) в клетку хозяина. Таким образом, миобласт-терапия оказалась неэффективной.

На мышцах моделей животных (миодистрофические крысы и собаки — золотые ретриверы) проводится экспериментальное лечение «чистыми» генами (полноразмерная кДНК гена дистрофина, равная 12 кб), которые прямо инъецируют в мышцу, или «мини-генами» (кодирующая часть гена дистрофина, равная 6,3 кб), которыми снабжаются аденовирусный или ретровирусный векторы, а затем вводятся в мышцу. При введении ДНК (плюс аденовирусный вектор) в мышечные волокна 50% мышечных волокон превращаются в дистрофин-положительные. Однако аденовирус-опосредованный перенос гена дистрофина не приводил к «смягчению» фенотипа МД у лабораторных мышцей. С появлением улучшенного аденовирусного вектора, в котором все вирусные гены были удалены, в мышечные волокна может быть доставлена полноразмерная кДНК гена дистрофина (12 кб). Этот вектор, вызывающий незначительную иммунологическую реакцию в организме хозяина, может генерировать в течение длительного периода полноразмерный дистрофин, что предотвращает некроз мышечных волокон.

Эффективным в эксперименте оказался способ доставки ДНК в липосомах, снабженных вирусным вектором. При попадании липосом в мышечную клетку они разрушаются липазами, и ДНК начинает синтезировать дистрофин в клетке хозяина.

Рассматривается вопрос о возможной терапии МД стволовыми клетками. Можно использовать стволовые (гемопозитические) клетки костного мозга взрослых, которые могут трансформироваться в миогенные клетки. Однако лучше использовать эмбриональные стволовые мезенхимальные клетки или мезоангиобласты, расположенные в эндотелии аорты эмбриона. Эти клетки, взятые от нормальных мышцей, инъецированные в мышцу дистрофических мышцей, приводили к регенерации мышечных волокон, образованию дистрофина и восстановлению силы мышц [25]. Высказывается мнение, что миогенные стволовые клетки могут подавлять активность миостатина [23]. В 2004–2005 гг. вновь начато пробное лечение гомологичными миобластами [26, 27], а позднее — мезоангиобластами [28], выращенными из сохранных биопсированных мышцей больных

ЛЛПМД и окулофарингеальной миопатией. Авторы показали [28], что мезоангиобласты ЛЛПМД из незатронутых мышц могут быть использованы для остановки мышечной дегенерации в сильно пораженных мышцах, и предполагают, что фармакологические и молекулярные вмешательства, направленные на улучшение самонаведения и приживания трансплантированных аутологичных мезоангиобластов, могут открыть путь к клеточной терапии для пациентов без необходимости иммуносупрессии или генетической коррекции *in vitro*.

Новейший способ лечения МД Дюшенна [29–32]. С целью восстановления экспрессии гена дистрофина начали использовать вставку нового экзона (или замену экзона, в котором произошла мутация). Если в экзоне произошла точковая мутация, то он перестает нормально функционировать. Например, аминокислота метионин кодируется триплетом или кодоном АТГ. Вследствие мутации в кодоне может измениться последовательность оснований, например вместо АТГ возникнет триплет ТГА, который будет кодировать другую аминокислоту или вообще ничего не будет кодировать (стоп-кодон). Это приведет к тому, что синтез белка (дистрофина) остановится, то есть нарушится рамка считывания информации.

Восстановить рамку считывания информации можно путем замены экзона, который перестал нормально функционировать. Создается нормальный искусственный экзон, обеспечивающий синтез той же аминокислоты. Это антисмысловой (антисенс) олигорибонуклеотид, получивший в США название морфолино. Следующая задача — переместить такой олигонуклеотид в матричную РНК мышечной клетки. Таким переносчиком является U7-ген, кодирующий маленькую нуклеарную РНК. Для переноса этого комплекса (морфолино + U7-ген) в мышечную клетку используется аденовирусный вектор. Комплекс (морфолино, U7-ген и аденовирус) вводили сначала в мышцы, а затем в кровяное русло мышей, крыс, собак и обезьян с мышечной дистрофией Дюшенна. На собаках с точковой мутацией в экзоне 7 проводили замену экзонов 6, 7 и 8 с помощью этого метода. Через несколько месяцев начинал синтезироваться нормальный дистрофин, но с более короткой цепью аминокислот, который выявлялся в 80% мышечных волокон, и улучшалась функция мышц. Вирусный ген не включался в геном собаки и обезьяны. Не отмечали аллергических реакций.

Клинические испытания проводили на женщинах, носителях мутантного гена (Дюшенна), а также на больных МД Дюшенна мальчиках. У 13% больных миодистрофией Дюшенна выполнили замену 51-го экзона. Исследователи из всех стран полагают, что восстановление рамки считывания дисферлина улучшает силу мышц и двигательную активность больного МД Дюшенна и делает его сравнимым по этим показателям с больным МД Беккера. Проводятся также клинические испытания на больных с заменой экзонов 44, 55 и 51 [30–32].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Duboc D., Jehenson P., Tran Dinh S., et al. Phosphorus NMR spectroscopy study of muscular enzyme deficiency involving glycogenesis and glycolysis. *Neurology*. 1987;37:663–671.
2. Казаков В.М., Руденко Д.И., Скоромец А.А. Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия и ее связь с лице-лопаточно-перонеальной мышечной дистрофией. История, клиника, генетика и дифференциальный диагноз. СПб: Политехника. 2008;374. [Kazakov V.M., Rudenko D.I., Skoromets A.A. Facio-scapulo-humeral muscular dystrophy and her connection with facio-scapulo-peroneal muscular dystrophy. History, clinical, genetics and differential diagnosis. Sunct-Petersburg: Polytechnica. 2008;374. (In Russian)].
3. Kazakov V., Kolynin V., Rudenko D., Pozdnyakov A. MRI of lower limb muscles in patients with 4q35-linked FSLD2. Oxford Symposium on Muscle Disease. Oxford, UK. 2007;5.
4. Колынин В.О. Магнитно-резонансная томография (МРТ) скелетных мышц у больных с аутосомно-доминантной сцепленной с хромосомой 4q35 лице-лопаточно-перонеальной мышечной дистрофии. Дисс. канд. мед. наук СПбГМУ им. И.П. Павлова СПб. 2007;174. [Kolynin V.O. Magnit-resonance tomographic (MRT) of skeletal muscles in patients with autosomal dominant facio-scapulo-humeral muscular dystrophy linked with chromosome 4q35. Thesis, SPb. 2007;174. (In Russian)].
5. Bakker E., van Ommen G.J.B. Duchenne and Becker muscular dystrophy (DMD and BMD) In: Neuromuscular Disorders: Clinical and molecular genetics. (Ed. A.E.H. Emery), Chichester: Wiley. 1998;59–85.
6. Upadhyaya M., MacDonald M., Ravine D. Noninvasive prenatal diagnosis for facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Prenat. Diagn.* 1999;19(10):959–965.
7. Imran Rafi, Lyn Chitty. Noninvasive the analysis cell-free fetus DNA in maternal plasma and non-invasive prenatal diagnosis. *Br. J. Gen. Pract.* 2009;59 (562):146–148.
8. Sacconi S., Trevisson E., Salvati L. et al. Coenzyme Q10 is frequently reduced in muscle in patients with mitochondrial myopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2010;20(1):44–48.
9. Buyse G.M., Goemans M., van den Nauwe et al. Idebenon as a novel therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy. Results from a 12 months, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Neuromuscul. Disord.* 2011;21 (6):396–405.
10. Griggs R.C., Herr B.E, Eagle M. et al. Equipoise concerning corticosteroid use in boys with Duchenne muscular dystrophy: persistent wide variation in practice. (Abstract). *Neuromuscul. Disord.* 2008;18(9–10):824.
11. Angelini C., Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012;31:9–20.
12. Wong-Kisiel L.C., Kuntz N.L. Two siblings with limb-girdle dystrophy type 2E responsive to deflazacort. *Neuromuscul. Disord.* 2010;20(2):122–124.
13. Hoffman E.P, Riddler V., Maxime A. et al. Phase 1 trial of vamorolone, a first-in-class steroid, shows improvements in side effects via biomarkers bridged to clinical outcomes. *Steroid.* 2018;134:43–52.
14. Munzur A.Y. Glucocorticoid corticosteroid for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Detabase Syst. Rev.* 2008;23(1):3725.
15. Suri, Valdia. Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: Relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience.* 2013;239:196–213.
16. Merlini L., Angellini A., Tiepolo T. et al. Cyclosporine A corrects mitochondrial dysfunction and muscle apoptosis in patients with collagen VI myopathies. *Proc. Nat. Sci.* 2008;105;(9–10):5225–5229.

17. Merlini L., Bernardi P. Therapy of collagen VI-related myopathy (Bethlem and Ulrich). *Neurotherapeutics*. 2008;5:613–618.
18. Politano L., Nigro G., Nigro V. et al. Gentamicin administration in Duchenne patients with premature stop codon. Preliminary results. *Acta Myol*. 2003;XXII(1):11–14.
19. van der Kooij E.L., Vogels O.J., van Asseldonk R.J. et al. Strength training and albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 2004;24:702–708.
20. Harcourt L.J., Schertzer J.D., Ryall J.G., Lynch G.S. Lower dose formoterol administration improves muscle function in dystrophic mdx mice without increasing fatigue. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:47–55.
21. Patel K., Macharia R., Amthor H. Molecular mechanisms involving IGF-1 and myostatin to induce muscle hypertrophy as a therapeutic strategy for Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*. 2005;XXIV(3):230–241.
22. Scheuerbrandt G. Fourth round table conference in Monaco on 15 January 2005: Regulation of muscle growth, a therapeutic issue for Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*. 2005;XXIV(1):25–35.
23. Tsuchida K. Myostatin inhibition by a follistatin-derived peptide ameliorates the pathophysiology of MD model mice. *Acta Myol*. 2008;XXVII:14–18.
24. Ohsawa Y., Okada T., Kuga A. et al. Caveolin-3 regulates myostatin signaling — Mini-review. *Acta Myol*. 2008;XXVII:19–24.
25. Morgan J.E. Stem cells to treat muscular dystrophies. *Acta Myol*. 2005;XXIV(3):181–183.
26. Mouli V., Aamiri A., Perie S et al. Myoblast transfer therapy. Is there any light at the end of the tunnel? *Acta Myol*. 2005;XXIV(2):128–133.
27. Vilqin J.T. Myoblast transplantation: clinical trials and perspectives. Mini-review. *Acta Myol*. 2005;XXIV(2):119–127.
28. Morosetti R., Girardo T., Broccoloni A. et al. Mesoangioblasts from FSHMD display in vivo a variable myogenic ability predictable by their in vitro behavior. *Cell Transplant*. 2010;20(8):1299–313.
29. Bertoni C. Oligonucleotide-mediated gene editing for neuromuscular disorders. *Acta Myol*. 2005;XXIV:194–201.
30. Scheuerbrandt G. Exon Skipping with U7 gene transfer. *Acta Myol*. 2006;XXV:40–42.
31. Yokoto T., Duddy W., Partridge T. Optimizing exon skipping therapies for DMD. *Acta Myol*. 2007;XXVI(3):179–84.
32. Muntoni F. The development of antisense oligonucleotide therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord*. 2010;20(5):355–362.

Поступила 26.06.19
Принята к печати 08.09.19

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Кузьмина Т.И., Мухаметзянова А.Х., Магомедкеримова Л.В.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Для уменьшения интенсивности болевого синдрома, снижения влияния психологических, социальных факторов, коморбидных расстройств и улучшения качества жизни у пациентов с хронической болью в спине (ХБС) могут использоваться психологические методы лечения. Обсуждаются методы оценки психологического состояния, эффективность различных психологических методов. Отмечается, что эффективность когнитивно-поведенческой терапии, майндфулнесс (терапия осознанности), метода релаксации и биологической обратной связи подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований при ХБС. Психологические методы лечения боли следует широко использовать при ведении пациентов с ХБС.

Ключевые слова: боль в спине; хроническая неспецифическая боль в нижней части спины; психологические методы лечения; болевые опросники; когнитивно-поведенческая терапия; майндфулнесс; биологическая обратная связь.

Для цитирования: Кузьмина Т.И., Мухаметзянова А.Х., Магомедкеримова Л.В. Психологические методы лечения хронической неспецифической боли в спине. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):12–21. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-12-21.

Для корреспонденции: Кузьмина Татьяна Игоревна — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: tatiana.martova@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Кузьмина Т.И., e-mail: tatiana.martova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4971-9254>

Мухаметзянова А.Х., e-mail: albimukhametzyanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0827-9427>

Магомедкеримова Л.В., e-mail: Mobitzz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8725-5246>

PSYCHOLOGICAL METHODS OF CHRONIC NON-SPECIFIC PAIN TREATMENT

Kuzminova T.I., Mukhametzyanova A.Kh., Magomedkerimova L.V.

First MSMU of the Ministry of Health of Russia named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Psychological treatment methods can be used to reduce the intensity of the pain syndrome, the influence of psychological, social factors, comorbide disorders, and to improve the quality of life in patients with chronic back pain (CPS, i.e. chronic pain syndrome). The methods of assessing the psychological state, the effectiveness of various psychological methods are discussed. It is noted that the effectiveness of cognitive-behavioral therapy, mindfulness (mindfulness therapy), relaxation method and biofeedback is confirmed by the results of randomized controlled studies for CPS. Psychological methods of treatment for pain should be widely used in the management of patients with CPS.

Key words: back pain; chronic nonspecific pain in the lower back; psychological treatment methods; pain questionnaires; cognitive behavioral therapy; mindfulness; biofeedback.

For citation: Kuzminova T.I., Mukhametzyanova A.Kh., Magomedkerimova L.V. Psychological Methods of Chronic Non-Specific Pain Treatment. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(2):12–21 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-12-21.

For correspondence: Kuzminova T.I. — e-mail: tatiana.martova@yandex.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Kuzminova T.I., e-mail: tatiana.martova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4971-9254>

Mukhametzyanova A.Kh., e-mail: albimukhametzyanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0827-9427>

Magomedkerimova L.V., e-mail: Mobitzz@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8725-5246>

Received 22.04.20

Accepted 29.04.20

Введение

В современном мире актуальной проблемой, которая занимает 4-е место среди причин нетрудоспособности, является боль в спине [1]. У 3–10% пациентов боль в спине склонна к хронизации [2, 3].

Хронической болью в спине (ХБС) принято считать боль длительностью более 3 мес. (12 нед.) [4]. Для того чтобы учитывать весь комплекс явлений, приводящих к хронизации боли, была разработана биопсихосоциальная концепция. В соответствии с ней

боль представляет собой результат динамического взаимодействия биологических, психологических и социокультурных факторов [5].

В 90% случаев ХБС является неспецифической (скелетно-мышечной) [3]. Анатомические источники (биологические факторы) хронической скелетно-мышечной боли в нижней части спины — это крестцово-подвздошный комплекс, фасеточные (дугоотростчатые суставы), мышцы и связки спины, грушевидная мышца, межпозвонковый диск [2–4, 6].

Психологические и социокультурные факторы, способствующие хроническому течению болевого синдрома, принято называть «желтыми флажками» [7]. К ним относятся неадекватное лечение острой боли, неправильное представление пациента о боли и катастрофизация, длительный постельный режим при острой боли, чрезмерное ограничение физических нагрузок, кинезиофобия, снижение профессиональной, социальной и бытовой активности, «болевого» тип личности, агравация имеющихся симптомов, пониженный фон настроения, проблемы в личной и семейной жизни, заинтересованность пациента в длительной нетрудоспособности или рентное отношение к болезни [6, 8–9]. Коморбидные расстройства тревожно-депрессивного спектра и хронические инсомнии также способствуют хроническому течению боли в спине [6, 10, 11].

Стратегия лечения пациентов с помощью психологических методик

Оценка физического статуса. У пациента с ХБС необходимо оценить жалобы, тщательно собрать анамнез заболевания и анамнез жизни, оценить неврологический и нейроортопедический статус. Особое внимание стоит обратить на «красные флажки», которые могут свидетельствовать о наличии специфической боли в спине, вызванной онкологическим, инфекционным, ревматологическим или другим заболеванием [8].

Для выявления когорты пациентов с люмбалгией, у которых существует склонность к хроническому течению болевого синдрома, был создан легкий в применении опросник STarT Back Screening Tool (SBST) [12]. В соответствии с количеством набранных баллов пациент относится к группе низкого, среднего или высокого риска хронизации боли [13]. После подсчета баллов данного опросника врач сможет определить тактику лечения в зависимости от прогноза. Пациенту с острой люмбалгией с низким риском хронизации болевого синдрома будет достаточно образовательной беседы и назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) коротким курсом, в то время как у пациента с высоким риском может быть обосновано назначение НПВС, рекомендованы консультация клинического психолога или психотерапевта для проведения курсов когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и кинезиотерапия.

Для оценки интенсивности болевого синдрома у пациентов с ХБС могут использоваться визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и цифровая рейтинговая

шкала (ЦРШ). Качество жизни, психологический и физический компоненты здоровья оцениваются по шкале SF-36 или ее краткой версии — SF-12. Уровень инвалидизации пациентов с ХБС целесообразно определять по опроснику Освестри, Роланда–Морриса [14].

Оценка психологического статуса и коморбидных состояний. Широко признанным личностным опросником, который используются у пациентов, страдающих хроническими болями, является Миннесотский многопрофильный личностный опросник II, по результатам которого у пациентов нередко имеются завышенные баллы по шкалам «ипохондрия», «истерия», «депрессия» [15]. Врачам, которые ведут пациентов с ХБС, также может быть полезен опросник копинг-стратегий (ОКС), который оценивает различные когнитивные и поведенческие копинг-стратегии, включая переключение внимания, игнорирование болевых ощущений, молитвы, надежды, повышение или снижение уровня активности и катастрофизацию [16]. Для оценки последней, которая заключается в преувеличении интенсивности боли, ее неадаптивной оценке, существует также отдельная шкала катастрофизации боли (PCS) [17].

В качестве скрининговой шкалы для выявления коморбидных тревоги и депрессии применяется госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [18]. Для выявления нередко сопутствующей инсомнии — индекс выраженности бессонницы (ISI) [19]. При подозрении на наличие фибромиалгии и хронический распространенный болевой синдром у пациентов с ХБС стоит использовать шкалу FIRST [20].

После анализа жалоб, анамнеза, осмотра пациента, результатов опросников и шкал (табл. 1) у клинициста сложится полная картина о состоянии пациента, что поможет составить грамотный план его лечения.

Цель использования психологических методов лечения. При ХБС многие фармакологические препараты, такие как НПВС, миорелаксанты, могут лишь незначительно снижать болевой синдром или вовсе не оказывать клинического эффекта. Относительно эффективны антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина), однако зачастую и они могут оказывать лишь временный эффект, а в долгосрочной перспективе пациенты отмечают возобновление боли [21–22]. Именно поэтому в настоящее время возрастает интерес к применению различных психологических и психотерапевтических методик для снижения интенсивности хронического болевого синдрома, в том числе у пациентов с ХБС [8]. Эффективность применения данных методик может объясняться воздействием на психологический и социальный компоненты хронического болевого синдрома в соответствии с биопсихосоциальной моделью хронической боли [5], а также коррекцией личностных особенностей пациента, его копинг-стратегий и терапией сопутствующих заболеваний: тревожных, депрессивных расстройств и инсомний.

Шкалы, применяемые у пациентов с ХБС

Название анкеты	Что оценивается?	Разброс значений	Интерпретация
STarT Back Screening Tool	Риск хронизации боли	0–9 баллов	0–3 балла — риск низкий. Если общее количество баллов от 4 до 9, при этом за 5–9-й пункты анкеты 3 или менее баллов — риск средний. Если общее количество баллов от 4 до 9, при этом за 5–9-й пункты анкеты 4 и более баллов — риск высокий
Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)	Интенсивность болевого синдром	0–100 мм	Более высокий балл указывает на наличие более выраженного болевого синдрома
Цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ)		0–10 баллов	
Анкета Освестри	Степень инвалидизации	0–100 баллов	Более высокий балл указывает на более выраженную инвалидизацию
Анкета Роланда–Морриса		0–24 балла	
SF-36 (упрощенная версия — SF-12)	Качество жизни	0–100 баллов	Чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка. Из показателей 8 шкал складывается окончательная оценка психологического и физического компонента здоровья
Миннесотский многопрофильный личностный опросник II (MMPI-2)	Психологические особенности личности	Зависит от подшкалы	3 контрольные подшкалы, при получении более 70 баллов по одной из них результаты 10 основных шкал недостоверны. 10 подшкал, в каждой из которых зашифрована определенная особенность личности.
Опросник копинг-стратегий (ОКС)	Копинг-стратегии	0–36 баллов в каждой основной шкале; 0–6 баллов в 2 дополнительных	8 подшкал, которые оценивают копинг-стратегии (6 — когнитивные, 2 — поведенческие), чем выше по ним балл, тем более выражена определенная копинг-стратегия.
Шкала катастрофизации боли (PCS)	Уровень катастрофизации	0–52 баллов	Чем выше балл, тем выше уровень катастрофизации
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	Наличие коморбидных тревожных и депрессивных расстройств	0–21 балла в каждой шкале	2 шкалы: 0–7 баллов — отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии; 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 и более — клинически выраженная тревога/депрессия
Индекс выраженности бессонницы (ISI)	Наличие коморбидной инсомнии	0–28 баллов	0–7 баллов в сумме — норма; 8–14 — легкие нарушения сна; 15–21 — умеренные; 22–28 — выраженные
Опросник FIRST	Наличие коморбидной фибромиалгии	0–6 баллов	1–4 балла — фибромиалгия отсутствует; 5 баллов и более — наличие фибромиалгии

Table 1

Scales used in patients with chronic back pain

Scale's name	Being rated	Range of values	Interpretation
STarT Back Screening Tool	Risks of pain synchronization	0–9 points	0–3 points — low risk. If total points are 4 to 9, along with, 3 or less point, given for items 5–9, the risk is average. If total points are 4 to 9, along with, 4 and over points, the risk is high
Visual analogue scale (VAS)	Pain intensity	0–100 mm	A higher score indicates a more pronounced pain syndrome
Numerical Rating Scale (NRS)		0–10 points	
Oswestry Disability Index	Disability rate	0–100 points	A higher score indicates a more pronounced disability
Roland–Morris Disability Scale		0–24 points	
SF-36 (scaled-down version—SF-12)	The quality of life	0–100 points	The higher the value of the indicator (0 to 100), the better the score. The final assessment of the psychological and physical component of health is formed out of 8 scales' indicators
Minnesota Multiphasic Personality Inventory II (MMPI-2)	Personality characteristics	Depends on subscale	There are 3 control subscales. If you receive more than 70 points on one of them, the results of 10 main scales become unreliable. There are 10 subscales, and each of them includes a certain personality characteristic encrypted.
Ways of Coping Questionary (WCQ)	Coping strategies	0–36 points on each main scale; 0–6 points on 2 additional scales	There are 8 subscales that evaluate coping strategies (6 — cognitive, 2 — behavioral). The higher the score, the more pronounced a certain coping strategy.
Pain Catastrophizing Scale (PCS)	Level of pain catastrophizing	0–52 points	The higher the score, the higher the level
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Presence of comorbide, anxiety and depressive disorders	0–21 points on each scale	There are 2 scales: 0–7 points — the absence of reliably expressed symptoms of anxiety and depression; 8–10 points — subclinically apparent anxiety/depression; 11 or more — clinically apparent anxiety/depression
Insomnia Severity Index (ISI)	Presence of comorbide insomnia	0–28 points	0–7 points in total — the norm; 8–14 — mild sleep disturbances; 15–21 — moderate parasomnia; 22–28 — high-grade insomnia
Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST)	Presence of comorbide fibromyalgia	0–6 points	1–4 points — the absence of fibromyalgia; 5 points and more show its presence

Психологический подход

Отношения «пациент-врач». На исход лечения пациента с хронической болью значительно влияет качество взаимоотношений между ним и врачом [23]. Уже в 1992 г. исследование Lambert показало, что действие психотерапии на 30% объясняется особенностями терапевтических отношений (эмпатией, теплотой, поощрением изменений), лишь на 15% — техниками и действиями терапевта, на 15% — ожиданиями изменений, надеждой улучшения и эффектом плацебо, на 40% — факторами, не связанными с терапией (ресурсами клиента, социальной поддержкой) [24]. Результаты современного экспериментального исследования показали, что те его участники, которые заявляли о большем доверии к своему лечащему доктору, в ответ на болезненные стимулы испытывали боль меньшей интенсивности [25]. Выстраивание с пациентом доверительных отношений может усилить плацебо-эффект и улучшить исход лечения [26]. Способствовать удовлетворенности пациента от общения с врачом могут наклон корпуса врача вперед, улыбка, одобрительное кивание и относительно высокий тембр голоса. Психологическая поддержка пациента, эмпатическое слушание, взаимное сотрудничество с пациентом в поиске наиболее подходящего вида лечения улучшают прогноз пациента с ХБС [23]. Кроме этого, многие эксперты [22, 27] рекомендуют устранение страхов и беспокойств (reassurance) пациента с неспецифической болью, в том числе с ХБЛ, за счет проведения образовательных бесед, направленных на расширение знаний о его заболевании и благоприятном прогнозе.

Когнитивно-поведенческая терапия. КПТ является наиболее изученным психотерапевтическим методом лечения хронической боли и имеет широкую доказательную базу. КПТ эффективна при лечении таких хронических болевых синдромов, как ХБС (уровень доказательности А) [22], фибромиалгия (уровень доказательности А) [28]. У части пациентов с хронической болью имеется ряд сопутствующих заболеваний, в лечении которых также рекомендуется применять КПТ: депрессивные и тревожные расстройства (уровень доказательности А) [29], инсомния (уровень доказательности В) [30].

КПТ представляет собой одну из форм психотерапии, в основе которой лежит процесс концептуализации — понимания ситуации конкретного пациента, свойственных именно ему мыслей, убеждений и схем поведения. Задача психотерапевта при проведении сеансов КПТ — изменения системы поведения пациента за счет изменения его мышления [6]. Модификация мышления в дальнейшей перспективе приводит к продолжительным поведенческим изменениям [31].

В соответствии с когнитивной моделью КПТ у пациентов имеются дисфункциональные (автоматические) мысли, которые ими не осознаются, но приводят к появлению негативных эмоций и возникновению неприятных физических ощущений, в том числе к мышечному напряжению и боли [6]. В рамках КПТ пациенту предлагают осознать ошибоч-

ность автоматической мысли и заменить ее на альтернативную, функциональную. После выявления и постепенного изменения автоматических мыслей, которые считаются поверхностным уровнем мышления, стоит переходить к глубинным (центральным) убеждениям пациентов о них самих и окружающем мире для того, чтобы добиться более устойчивых изменений в виде регресса болевых ощущений [31].

При КПТ у пациентов с ХБС когнитивный подход заключается в поиске искаженных представлений о боли (табл. 2), например «Я никогда не смогу жить полноценной жизнью», «Моя боль никогда не пройдет», изменении взгляда пациента на болевой синдром, формировании альтернативных, более реалистичных мыслей. Поведенческий подход преследует цель обучить пациента не только психологическим, но и физическим приемам преодоления боли [8, 32].

Одна из главных целей КПТ у пациента с ХБС и коморбидными расстройствами — научить пациента самостоятельно определять автоматические мысли, таким образом предупреждать возникновение избыточных, необоснованных эмоций (тревоги, грусти) и неприятных физических ощущений (боли, мышечного напряжения, трудности в засыпании, поддержании сна, ощущение разбитости).

Формат сессий КПТ может быть групповой, парный или индивидуальный [31]. У пациентов с хронической болью чаще применяется групповой или индивидуальный формат. Проведение сессий может подразделяться как личную встречу, так и проведение КПТ с помощью компьютерных программ по сети Интернет, телефонных звонков [33, 34]. Для получения результата у пациентов с хронической болью в спине в среднем необходимо 10 сессий длительностью 50 мин [35]. Для поддержания положительного результата возможны «бустерные сессии», которые могут состояться отсроченно во времени.

Терапевтическая сессия КПТ четко структурирована. Обычно включает в себя 3 части. В вводной части терапевт обсуждает настроение пациента, физические ощущения, которые возникали в течение промежутка времени, прошедшего с прошлой сессии (обычно около 7 дней), совместно с пациентом выстраивает план сессии. Основная часть состоит из обсуждения домашнего задания пациента, актуальных проблем по плану, формулировки нового домашнего задания и подведения итогов. В завершающей части терапевт получает обратную связь от пациента [31].

Одним из видов домашнего задания является заполнение дневника автоматических мыслей (табл. 3), который обычно включает колонки «дата и время», «ситуация», «автоматические мысли», «эмоции», «поведение», «адаптивный ответ» и «результат» [31]. При ведении пациента с ХБС в дневник необходимо добавить колонку «физическое ощущение» или «интенсивность боли» [35].

Эффективность КПТ при ХБС объясняется влиянием на эмоциональный компонент боли, специфические автоматические мысли и убеждения, касающиеся боли и ее влияния на повседневную ак-

Примеры когнитивных искажений

Пример мыслей	Когнитивное искажение
«Или мне поможет это лечение, или уже не поможет ничего»	Дихотомическое мышление, черно-белое мышление
«Я уже пила ибупрофен, он не помог, значит никакое другое обезболивающее мне не поможет»	Чрезмерное обобщение
«Хоть я и смог выполнить всю зарядку с физиотерапевтом, это приносило мне только боль»	Обесценивание позитивного, негативный фильтр
«Из-за этой боли я не могу ни шагу шагнуть!»	Преувеличение/преуменьшение
«Эта боль навсегда останется со мной, это просто ужаснейшее, что случилось со мной в жизни!»	Катастрофизация
«Эта боль отнимает у меня радость жизни!»	Эмоциональные обоснование
«Я должен избавиться от этой боли». «Мой доктор должен меня вылечить»	Долженствование
«Я жалкий и убогий»	Навешивание ярлыков
«Это я сделала когда-то неправильное движение, и теперь у меня хроническая боль»	Персонализация
«Моим коллегам тяжело со мной общаться из-за моей боли, это моя вина»	
«Мой муж думает, что я ни на что не гожусь с этой болью»	Чтение мыслей

Table 2

Examples of cognitive distortion

Examples	Cognitive distortion
“Either this treatment will help me, or nothing ever will”	Dichotomy, “black-and-white” thinking
“I have already taken ibuprofen. It didn’t help. No other painkiller will help me”	Overgeneralization
“Although I was able to do all the exercises with a physiotherapist, it only brought me pain”	Devaluation of positive, negative filter
“I cannot take a single step because of this pain!”	Overstatement/understatement
“This pain will remain forever, it’s just the worst thing that happened to me in my life!”	Pain catastrophizing
“This pain takes away my joy of life!”	Emotional rationale
“I have to get rid of this pain”. “My doctor must cure me»	Obligation
“I am miserable”	Pinned a label
“I once made the wrong move and now I have chronic pain”	Personalization
“It’s hard for my colleagues to communicate with me because of my pain. It’s my fault”	
“My husband thinks I’m no good for I’m in pain”	Mind reading

тивность, работу [32]. У пациентов с ХБС имеется склонность к катастрофизации, то есть преувеличению болевых ощущений и их влияния на качество жизни. Не следует недооценивать влияние коморбидных расстройств, таких как депрессия и тревога, на болевые ощущения пациента. Посредством КПТ возможно нивелировать симптомы данных расстройств. В дополнение к вышесказанному метод КПТ позволяет работать над болевым поведением пациента, которое заключается в необоснованном приеме большого количества болеутоляющих препаратов, излишнем избегании двигательной активности (кинезиофобии) [8, 36].

Результаты исследований последних лет противоречивы. Цель крупного систематического обзора (30 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), 3438 участников) заключалась в том, чтобы определить, является ли КПТ более эффективной, чем другие методы лечения неспецифического ХБС. В обзор были включены РКИ, которые исследовали мужчин и женщин с неспецифической ХБС в возрасте от 18 до 65 лет. Показано облегчение боли у пациентов после проведения КПТ, однако важно понимать, как эти вмешательства применяются на практике, могут ли их проводить другие специалисты, помимо психологов и психотерапевтов [37].

Доказательством того, что КПТ может проводиться врачами любой специальности при наличии соот-

ветствующей подготовки, является систематический обзор, который включал 5 рандомизированных РКИ (общее число участников 1390). Как по результатам отдельных РКИ, так и по данным систематического обзора было доказано преимущество КПТ, которое заключалось в значительном снижении уровня инвалидизации и интенсивности боли и умеренном улучшении качества жизни пациентов [38].

КПТ является наиболее изученным методом психотерапии для лечения хронической боли и зарекомендовала себя как метод с высокой эффективностью [22, 31, 32, 39]. Несомненными преимуществами КПТ при хроническом болевом синдроме и коморбидных расстройствах являются небольшое количество сессий, которые зачастую можно проводить удаленно, возможность обучения пациента самостоятельно помогать себе с помощью методик КПТ [31].

Терапия принятия и ответственности (ТПО) и майндфулнесс (терапия осознанности). Поведенческая терапия третьего поколения называется терапией принятия и ответственности (ТПО), которая все чаще используется для лечения хронической боли. ТПО фокусируется на понятиях принятия и осознанности (майндфулнесс) [23].

В современной психологии терапия майндфулнесс используется в качестве подхода, направленного на повышение осознанности [40]. Ключевы-

Таблица 3

Пример дневника автоматических мыслей пациентки

Дата, время	Ситуация	Автоматические мысли	Эмоции	Боль/ другое физическое ощущение	Поведение	Альтернативный ответ	Результат
12.04.20	Резко встала утром с кровати, почувствовала очень сильную боль в пояснице	«Эта боль никогда не кончится» «Я еще не успела встать, а уже эта ужаснейшая боль»	Злость, досада	Режущая боль в пояснице, 7 баллов из 10	Аккуратно легла в постель, чтобы боль прошла	«Интенсивность боли будет постепенно снижаться, но на это нужно время»	Желание аккуратно встать с постели, уменьшение боли до 5 баллов

Table 3

Example of automatic thoughts (patient's diary)

Date, time	Situation	Automatic thoughts	Emotions	Pain/other physical sensation	Behaviour	Alternative response	Result
12.04.20	Got out of bed in the morning abruptly and felt very severe pain in the lower back	“This pain will never leave me” “I haven't got up yet but already had this terrible pain”	Anger, discontent	Cutting lower back pain, 7 points out of 10	Got into bed carefully, so that the pain might go away	“It will take time for the pain's intensity to decrease”	The will to carefully get out of bed; decreasing of pain to 5 points

ми компонентами практики медитации являются контроль внимания, регулирование эмоций и самосознание [41]. Регулирование внимания помогает поддерживать осознание текущего момента. Таким образом, навыки переключения внимания позволяют сместить фокус с одного объекта (негативная мысль) на другой (дыхание). Следует отметить, что терапия майндфулнесс не подавляет поток мыслей, а предотвращает дальнейшую детальную проработку беспокоящих чувств, ощущений [40]. Другим важным компонентом является включение практики осознанности в повседневную жизнь [42].

Медитативные техники включают трансцендентальную медитацию, снижение стресса на основе осознанности (MBSR) и когнитивную терапию, основанную на осознанности (MBCT) [43]. Трансцендентальная медитация осуществляется с помощью мантры, посредством которой человек без усилий переходит в состояние, в котором отсутствует сфокусированное внимание [44].

Программы MBSR (Mindfulness-based stress reduction) и MBCT (Mindfulness-based cognitive therapy) основаны на следующих техниках: сканирование тела, сидячая медитация и практика осознанного движения (хатха-йога) [42, 43]. Во время сидячей медитации пациент занимает вертикальное положение, сидя на стуле или скрестив ноги на полу, и пытается удерживать внимание как на собственном дыхании, так и на других ощущениях. Каждый раз, когда возникают негативные мысли, пациент замечает и отпускает их, возвращая свое внимание к дыханию. Считается, что в состоянии осознанности человек концентрируется на настоящем и таким образом не реагирует на события автоматически. Затем предлагается применять данный подход в течение дня, когда пациент чувствует, что внимание сосредоточено на мыслях, приносящих беспокойство [40]. Сканирование тела предполагает постепенное перемещение внимания от ступней к голове, используя рекомендации по осознанию дыхания. Практика

хатха-йоги включает дыхательные упражнения, простые растяжки и позы, предназначенные для укрепления и расслабления опорно-двигательного аппарата [43]. Данная практика выполняется медленно, с ежеминутным осознанием дыхания и возникающих ощущений [42]. MBSR и MBCT обычно включают в себя восемь сессий продолжительностью от 2 до 2,5 ч и домашнюю работу не менее 45 мин в день 6 дней в неделю, хотя они также могут проводиться на более коротких или длительных курсах [42, 43].

Существует ряд различий между программами MBSR и MBCT. Во-первых, MBCT сочетает в себе MBSR и КПТ. Первоначально разработанная для лечения большой депрессии [45], MBCT была адаптирована и для других заболеваний: ХБС, фибромиалгии, тревожных расстройств. Также MBCT вводит четвертую формальную практику, называемую 3-минутным дыхательным пространством, предназначенную для внедрения практики осознанности в повседневную жизнь [42, 43].

Программы MBCT и MBSR часто используются при лечении заболеваний, связанных с хронической болью [46], стрессом, депрессией и тревогой [47], однако доказательства эффективности при лечении ХБС не до конца изучены.

Результаты рандомизированного клинического исследования продемонстрировали эффективность MBSR и КПТ в отношении ХБС по сравнению с обычным лечением: наблюдалось уменьшение боли и функциональных ограничений. Существенных различий между эффектами MBSR и КПТ не отмечено [48]. Недавно проведенное пилотное рандомизированное исследование показало, что программа MBCT также может являться приемлемым и потенциально эффективным методом лечения ХБС [49].

Систематический обзор и метаанализ (7 РКИ, 864 участников), посвященный влиянию MBSR на ХБС, выявил кратковременное улучшение интенсивности боли и физического функционирования

ния по сравнению с обычным лечением, но влияние на показатели нетрудоспособности не отмечено [50].

Самоуправление (self-management). Самоуправление считается важной стратегией лечения у пациентов с хроническими заболеваниями. Эффективность этой стратегии доказана результатами ряда программ [51]. Уверенность в способности выполнять определенные виды деятельности (вера в самоэффективность) коррелирует с последующим выполнением данной деятельности у пациентов с ХБС [52]. Хорошо зарекомендовавшая себя программа самоуправления хронической боли, названная ADAPT (Advanced Digital and Professional Training) [53], предложила «постановку цели» и «пошаговое продвижение», добавив их к вышеперечисленным стратегиям, чтобы сделать программу достижимой. При постановке целей пациентам необходимо определить, чего они добиваются в своей жизни и какие изменения для них важны. Цели должны быть разделены на краткосрочные и долгосрочные, а также они должны быть реалистичными, достижимыми, актуальными и конкретными.

Стоит отметить, что в те временные промежутки, когда интенсивность боли в спине уменьшается, пациенты ведут более активный образ жизни, в отличие от тех дней, когда боль усиливается, что впоследствии приводит к ограничению физической активности. Основная проблема таких пациентов заключается в том, что их физическая активность с каждым разом становится все ниже. В таких случаях активность должна быть увеличена ступенчато, исходя из запланированных целей, а не интенсивности боли. Стратегии, упомянутые выше, помогают пациенту приобрести уверенность в том, что он справится с болью [23].

Метод релаксации. Одной из распространенных реакций на острую боль является мышечное напряжение, способствующее временному ограничению движений. Однако продолжительное напряжение мышц при хронических болях приводит к ухудшению основного заболевания, тем самым снижая качество жизни пациентов. Метод релаксации включает в себя прогрессивную мышечную релаксацию (ПМР), дыхательные упражнения (глубокое брюшное дыхание), расслабляющую вербализацию (аутогенные тренировки) и релаксацию на основе смены образов.

ПМР представляет собой комплекс упражнений на напряжение и последующее расслабление различных групп мышц. Основоположителем методики является американский психиатр Эдмунд Якобсон. Данную релаксацию можно практиковать лежа или сидя, с открытыми или закрытыми глазами. Расслабляющая вербализация достигается за счет высказываний, относящихся к спокойствию, теплу и тяжести (например, «Мои руки теплые и тяжелые», «Мое сердцебиение спокойное и регулярное») [36, 54]. Релаксация проводится в форме ежедневных сеансов продолжительностью 20–30 мин в день [55]. Данные техники позволяют уменьшить мышечное напряже-

ние, улучшить физическое и психологическое состояние пациента [36, 54].

Биологическая обратная связь. Терапия на основе биологической обратной связи (БОС) — это эффективный метод лечения ХБС [22]. Цель БОС состоит в обучении пациента навыками саморегуляции симптомов с помощью использования дополнительного канала информации о функционировании организма, например электроннойромиографии, электроэнцефалографии. Известно, что в организме происходят автоматические реакции на стресс и боль: напряжение мышц, изменение температуры кожных покровов, изменение артериального давления и частоты сердечных сокращений [56–58]. Механизм действия БОС при лечении болевого синдрома заключается в уменьшении избыточного мышечного напряжения в состоянии релаксации, возникающем в ходе БОС-тренинга [59]. Однако не исключается, что эффект БОС связан с приобретением психологического контроля над болевым синдромом, который формируется в процессе психотерапии [35]. Результаты некоторых работ указывают на увеличение уровня β -эндорфинов в плазме крови и активацию антиноцицептивных систем с на фоне применения БОС [60].

Во время сеанса у пациента отслеживают физиологические показатели: сердцебиение, дыхание, напряженность мышц и температуру кожи. С помощью специализированной компьютерной программы они отображаются на мониторе перед пациентом в виде графиков и рисунков с музыкальным сопровождением. Благодаря такой наглядности пациенту легче понимать возможности управления своим организмом. При эффективном выполнении заданий датчики будут фиксировать изменения и информировать пациента музыкой и изменяющимися изображениями [61].

Длительность одного сеанса БОС составляет не более 30 мин. Для достижения контроля и закрепления навыков необходимо в среднем 20–30 сеансов.

Метаанализ, посвященный эффективности БОС при ХБС, продемонстрировал ряд положительных эффектов [62]. Он показал, что лечение БОС, проводимое отдельно или в дополнение к другим вмешательствам, приводит к снижению интенсивности болевого синдрома и мышечного напряжения, симптомов депрессии и повышает стрессоустойчивость. Отмечено снижение уровня инвалидизации. Однако авторы метаанализа считают, что следует относиться с осторожностью к результатам систематического обзора из-за небольшого числа исследований и участников в них.

Заключение

В настоящее время было проведено множество исследований, которые подтверждают эффективность лечения пациентов с ХБС с помощью психологических методик, таких как КПТ, терапия осознанности, БОС, метод релаксации и другие. Психологические и психотерапевтические методы включены в большинство рекомендаций по лечению неспецифической ХБС [22, 27] и активно применяются при ле-

чении пациентов в зарубежных клиниках и центрах, специализирующихся на терапии боли. Эти методы помогают преодолевать тревогу, депрессию, кинезиофобию, катастрофизацию, снижают интенсивность болевого синдрома, улучшают качество жизни пациента и повышают его физическую, социальную и профессиональную активность за счет воздействия на психологический и социокультурный факторы хронической боли. КПТ, майндфулнесс, метод релаксации и БОС могут проводиться клиническими психологами, психотерапевтами, а также врачами других специальностей при наличии соответствующей подготовки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hurwitz E.L., Randhawa K., Yu H., Côté P., Haldeman S. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur. Spine J.* 2018;27(Suppl 6):796–801. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5432-9>.
- Chou R., Qaseem A., Snow V., Casey D., Cross J.T.Jr., Shekelle P., Owens D.K.; Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann. Intern. Med.* 2007;147(7):478–491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006>.
- Tavee J.O., Levin K.H. Low back pain. *Continuum (Minneapolis Minn.)*. 2017;23(2):467–486. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000449>.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А., Исайкин А.И., Ачкасов Е.Е., Евзиков Г.Ю., Каратеев А.Е., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
- Данилов А.Б. Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2013;1:30–36. <https://cyberleninka.ru/article/n/biopsihosotsiokulturnaya-model-i-hronicheskaya-bol>.
- Сулова Е.Ю., Парфенов В.А. Комплексный подход к лечению пациентов с хронической лумбалгией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;10(2):16–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511510216-21>.
- Nicholas M.K., Linton S.J., Watson P.J., Main C.J., the «Decade of the Flags» Working Group. Early Identification and Management of Psychological Risk Factors («Yellow Flags») in Patients With Low Back Pain: A Reappraisal. *Phys. Ther.* 2011;91(5):737–753. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100224>.
- Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):25–32. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-25-32>.
- Аверченкова А.А., Парфенов В.А. Клинико-психологический и нейрофизиологический профиль пациентов с хронической лумбалгией. *Российский журнал боли*. 2015;1(46):59. (In Russian). <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/45%2015.pdf>.
- Ciaramella A., Poli P. Chronic Low Back Pain: Perception and Coping With Pain in the Presence of Psychiatric Comorbidity. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2015;203(8):632–640. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000340>.
- Nijs J., Mairesse O., Neu D., Leysen L., Danneels L., Cagnie B., Meeus M., Moens M., Ickmans K., Goubert D. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys. Ther.* 2018;98(5):325–335. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy020>.
- Magel J., Fritz J.M., Greene T., Kjaer P., Marcus R.L., Brennan G.P. Outcomes of Patients With Acute Low Back Pain Stratified by the STarT Back Screening Tool: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Physical Therapy*. 2017;97(3):330–337. <https://doi.org/10.2522/ptj.20160298>.
- Hill J.C., Whitehurst D.G., Lewis M., Bryan S., Dunn K.M., Foster N.E., Konstantinou K., Main C.J., Mason E., Somerville S., Sowden G., Vohora K., Hay E.M. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9802):1560–1571. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60937-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60937-9).
- Ramasamy A., Martin M.L., Blum S.I., Liedgens H., Argoff C., Freynhagen R., Patrick D.L. Assessment of Patient-Reported Outcome Instruments to Assess Chronic Low Back Pain. *Pain Medicine*. 2017;18(6):1098–1110. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw357>.
- McCord D.M., Drerup L.C. Relative practical utility of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 Restructured Clinical Scales versus the Clinical Scales in a chronic pain patient sample. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2011;33(1):140–6. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.495056>.
- Rosenstiel A.K., Keefe, F.J. The use of coping strategies in chronic low back pain patients: Relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain*. 1983;17(1):33–44. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90125-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90125-2).
- Fernandes L., Storheim K., Lochting I., Grotle M. Cross-cultural adaptation and validation of the Norwegian pain catastrophizing scale in patients with low back pain. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2012;13:111. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-111>.
- Turk D.C., Dworkin R.H., Trudeau J.J., Benson C., Biondi D.M., Katz N.P., Kim M. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients With Acute Low Back Pain. *J. Pain*. 2015;16(10):1012–1021. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.001. <https://doi.org/10.1017/S104161021300197X>.
- Wong M.L., Lau K.N.T., Espie C.A., Luik A.I., Kyle S.D., Lau E.Y.Y. Psychometric properties of the Sleep Condition Indicator and Insomnia Severity Index in the evaluation of insomnia disorder. *Sleep Med.* 2017 May;33:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.05.019>.
- Fan A., Tournadre A., Pereira B., Tatar Z., Couderc M., Malochet-Guinamand S., Dubost J.-J. Performance of Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) to detect fibromyalgia syndrome in rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2016;55(10):1746–50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew244>.
- Staiger T.O., Gaster B., Sullivan M.D., Deyo R. Systematic Review of Antidepressants in the Treatment of Chronic Low Back Pain. *Spine*. 2003;28(22):2540–45. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000092372.73527.ba>.
- Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C., Hildebrandt J., Klaber-Moffett J., Kovacs F., Mannion A.F., Reis S., Staal J.B., Ursin H., Zanoli G. Chapter 4 European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur. Spine J.* 2006;15(2):192–300. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1072-1>.
- Ikemoto T., Miki K., Matsubara T., Wakao N. Psychological Treatment Strategy for Chronic Low Back Pain. *Spine Surgery and Related Research*. 2019;3(3):199–206. <https://doi.org/10.22603/ssr.2018-0050>.
- Bergin A.E., Garfield S.L. Handbook of psychotherapy and behavior change. 4th ed. John Wiley & Sons. 1994.
- Ashton-James C.E., Nicholas M.K. Appearance of trustworthiness: an implicit source of bias in judgments of patients'

- pain. *Pain*. 2016;157(8):1583–1585. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000595>.
26. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol. Rev.* 2013;93(3):1207–1246. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2012>.
 27. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F., van Tulder M., Koes B.W. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur. Spine J.* 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
 28. Bernardy K., Klose P., Busch A.J., Choy E.H., Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009796.pub2>.
 29. Allen L.B., White K.S., Barlow D.H., Shear M.K., Gorman J.M., Woods S.W. Cognitive-Behavior Therapy (CBT) for Panic Disorder: Relationship of Anxiety and Depression Comorbidity with Treatment Outcome. *J. Psychopathol. Behav. Assess.* 2010;32(2):185–192. <https://doi.org/10.1007/s10862-009-9151-3>.
 30. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J. Clin. Sleep Med.* 2008;4(5):487–504. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2576317>.
 31. Beck J.S. *Cognitive behavior therapy: basics and beyond*. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2011:394.
 32. Парфенов В.А., Головачева В.А. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018:288.
 33. Cuijpers P., van Straten A., Andersson G. Internet-administered cognitive behavior therapy for health problems: a systematic review. *J. Behav. Med.* 2008;31(2):169–177. <https://doi.org/10.1007/s10865-007-9144-1>.
 34. Rutledge T., Atkinson J.H., Chircop-Rollick T., D’Andrea J., Garfin S., Patel S., Penzien D.B., Wallace M., Weickgenant A.L., Slater M. Randomized Controlled Trial of Telephone-Delivered Cognitive Behavioral Therapy Versus Supportive Care for Chronic Back Pain. *Clin. J. Pain.* 2018;34(4):322–327. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000555>.
 35. Данилов А.Б., Корабельникова Е.А. Когнитивно-поведенческая психотерапия хронической боли. М.: АММ-пресс. 2015:328. [In].
 36. Otis J.D. *Managing chronic pain: a cognitive-behavioral therapy: therapist guide*. 1st ed. New York: Oxford University Press. 2007:114.
 37. Henschke N., Ostelo R.W., van Tulder M.W., Vlaeyen J.W., Morley S., Assendelft W.J., Main C.J. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;(7):2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002014.pub3>.
 38. Hall A., Richmond H., Copey B., Hansen Z., Williamson E., Jones G., Fordham B., Cooper Z., Lamb S. Physiotherapist-delivered cognitive-behavioural interventions are effective for low back pain, but can they be replicated in clinical practice? A systematic review. *Disabil Rehabil.* 2018;40(1):1–9. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1236155>.
 39. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F., van Tulder M., Koes B.W. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur. Spine J.* 2018;27(11):2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
 40. Bishop S.R., Lau M., Shapiro S., Carlson L., Anderson N.D., Carmody J., Segal Z.V., Abbey S., Speca M., Velting D., Devins G. Mindfulness: A Proposed Operational Definition. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 2006;11(3):230–241. <https://doi.org/10.1093/clipsy.bph077>.
 41. Tang Y.Y., Hölzel B.K., Posner M.I. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16(4):213–225. <https://doi.org/10.1038/nrn3916>.
 42. Crane R. *Mindfulness-Based Cognitive Therapy: Distinctive Features*. New York: Routledge. 2009;208. <https://doi.org/10.4324/9781315627229>.
 43. Chiesa A., Malinowski P. Mindfulness-based approaches: Are they all the same? *J. Clinical Psychology*. 2011;67(4):404–424. <https://doi.org/10.1002/jclp.20776>.
 44. Goyal M., Singh S., Sibinga E.M., Gould N.F., Rowland Seymour A., Sharma R. Meditation programs for psychological stress and wellbeing: A systematic review and metaanalysis. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(3):357–368. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13018>.
 45. Teasdale J.D., Segal Z.V., Williams J.M.G., Ridgeway V.A., Soulsby J.M., Lau M.A. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2000;68(4):615–623. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.68.4.615>.
 46. Greeson J., Eisenlohr-Moul T. Mindfulness-based stress reduction for chronic pain. Mindfulness based treatment approaches: Clinician’s guide to evidence base and applications, 2nd edn. 2014;269–292. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-416031-6.00012-8>.
 47. Khoury B., Sharma M., Rush S.E., Claude F. Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: A meta-analysis. *J. Psychosomatic Research*. 2015;78(6):519–528. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.03.009>.
 48. Cherkin D.C., Sherman K.J., Balderson B.H., Cook A.J., Anderson M.L., Hawkes R.J., Hansen K.E., Turner J. A. Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction vs Cognitive Behavioral Therapy or Usual Care on Back Pain and Functional Limitations in Adults With Chronic Low Back Pain. *JAMA*. 2016;315(12):1240–1249. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2323>.
 49. Day M.A., Ward L.C., Ehde D.M., Thorn B.E., Burns J., Barnier A., Mattingley J.B., Jensen M.P. A Pilot Randomized Controlled Trial Comparing Mindfulness Meditation, Cognitive Therapy, and Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Chronic Low Back Pain. *Pain Medicine*. 2019;20(11):2134–2148. <https://doi.org/10.1093/pm/pty273>.
 50. Anheyer D., Haller H., Barth J., Lauche R., Dobos G., Cramer H. Mindfulness-Based Stress Reduction for Treating Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(1):799–807. <https://doi.org/10.7326/m16-1997>.
 51. Mann E.G., LeFort S., VanDenKerkhof E.G. Self-management interventions for chronic pain. *Pain Management*. 2013;3(3):211–222. <https://doi.org/10.2217/pmt.13.9>.
 52. Council J.R., Ahern D.K., Follick M.J., Kline C.L. Expectancies and functional impairment in chronic low back pain. *Pain*. 1988;33(3):323–331. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90291-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90291-6).
 53. Nicholas M.K., Molloy A.M., Tokin L. et al. *Manage Your Pain 3rd edition: Practical and Positive Ways of Adapting to Chronic Pain*. ABC books. 2011. <https://scholar.google.com/scholar?q=Nicholas+MK,+Molloy+AM,+Tokin+L,+et+al.+Manage+Your+Pain+3rd+edition:+Practical+and+Positive+Ways+of+Adapting+to+Chronic+Pain.+ABC+books.+2011.+>
 54. Davis M., Eshelman E., McKay M. *The relaxation and stress reduction workbook*. USA; New Harbinger Publication, Inc. 2008.
 55. Holroyd K.A., Drew J.B. Behavioral Approaches to the Treatment of Migraine. *Seminars in Neurology*. 2006;26(2):199–207. <https://doi.org/10.1055/s-2006-939920>.
 56. Schummer G.J., Noh S.M. and Mendoza J.J. The effect of neurofeedback and cranial electrotherapy on immune function within a group of HIV+ subjects: a controlled study. *Journal of Neurotherapy*. 2013;17(3):151–161. <https://doi.org/10.1080/10874208.2013.813168>.
 57. Джафарова О.А., Фрицлер И.В., Шубина О.С. Биоуправление при лечении головных болей напряжения. Биоуправление-4: Теория и практика. 2002. <https://boslab.ru/upload/iblock/6ad/6add51bdbba8805156ceff83c8714361.pdf>.
 58. Штарк М.Б., Павленко С.С., Скок А.Б., Шубина О.С. Биоуправление в клинической практике. *Неврологический журнал*. 2000;№5:52–56. (In Russian). <http://xn b1adef0ban2h.com.ua/files/bos.pdf>.

59. Hides J.A., Stanton W.R., Wilson S.J. et al. Retraining motor control of abdominal muscles among elite cricketers with low back pain. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2010;20(6):834–842. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.01019.x>.
60. Andrasik F., Grazi L. Biofeedback and behavioral treatments: filling some gaps. *Neurological Sciences*. 2014;35(1):121–127. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1753-1>.
61. Alexander A.B., Smith D.D. Clinical Applications of EMG Biofeedback. In *Clinical Application of Biofeedback: Appraisal and Status*. Pergamon; New York, NY, USA. 1979.
62. Sielski R., Rief W., Glombiewski J.A. Efficacy of Biofeedback in Chronic back Pain: a Meta-Analysis. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2017;24(1):25–41. <https://doi.org/10.1007/s12529-016-9572-9>.

Поступила 22.04.20
Принята к печати 29.04.20

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПАРАЛИЧА БЕЛЛА

Климкин А.В.¹, Скрипченко Н.В.^{1,2}, Войтенков В.Б.¹, Бедова М.А.¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Паралич Белла (ПБ) является наиболее распространенной невропатией и составляет 11,5–53,3 случая на 100 000 человек в год. Диагностика и быстрое определение причины заболевания являются ключевыми для лечения. В статье дается обзор литературы по основным гипотезам причин возникновения ПБ: анатомические факторы, вирусная инфекция и иммунологический фактор.

Ключевые слова: паралич Белла; этиология; патогенез.

Для цитирования: Климкин А.В., Скрипченко Н.В., Войтенков В.Б., Бедова М.А. Этиология и патогенез паралича Белла. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):22–27. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-22-27.

Для корреспонденции: Климкин Андрей Васильевич. — к.м.н., и.о. руководителя отдела функциональных и лучевых методов диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; e-mail: klinkinpark@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Климкин А.В., e-mail: klinkinpark@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>

Скрипченко Н.В., e-mail: snv@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Войтенков В.Б., e-mail: vlad203@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

Бедова М.А., e-mail: dr.bedova@yandex.ru

ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF BELL'S Palsy

Klimkin A.V.¹, Skripchenko N.V.^{1,2}, Voitenkov V.B.¹, Bedova M.A.¹

¹Scientific research institute of children's infections, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Bell palsy (BP) is the most common neuropathy and accounts for 11.5–53.3 cases per 100,000 people a year. Diagnosis and early identification of the cause of the disease are crucial for successful treatment. The article provides a literature review on the main hypotheses of the main BP causes: anatomical factors, viral infection and immunological factor.

Key words: Bell palsy; etiology; pathogenesis.

For citation: Klimkin A.V., Skripchenko N.V., Voitenkov V.B., Bedova M.A. Etiology and Pathogenesis of Bell's Palsy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(2):22–27 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-22-27.

For correspondence: Klimkin A.V. — e-mail: klinkinpark@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Klimkin A.V., e-mail: klinkinpark@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>

Skripchenko N.V., e-mail: snv@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Voitenkov V.B., e-mail: vlad203@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

Bedova M.A., e-mail: dr.bedova@yandex.ru

Введение. ПБ является самой распространенной краниальной невропатией и встречается с частотой 11,5–53,3 случая на 100 000 населения в год [1]. Высокая частота ПБ обусловлена ходом лицевого нерва в узком костном лицевом канале пирамиды височной кости и особенностями васкуляризации, создающими предпосылки для компрессии и ишемии. Невропатия лицевого нерва (НЛН) имеет множество причин, но самая распространенная это ПБ, 75% всех НЛН (табл. 1) [2].

Пик заболеваемости ПБ приходится на сентябрь. Частота ПБ увеличивается при остром воздействии холода, сквозняка, ветреной погоде и в местах с большими суточными колебаниями температуры, что указывает на то, что резкие изменения температуры могут быть фактором риска развития ПБ [1, 2].

ПБ был впервые описан Н.А. Фридрихом в 1797 г., а назван в честь Чарльза Белла (1774–1842), который описал синдром наряду с анатомией и функцией лицевого нерва. Основным проявлением забо-

Таблица 1

левания независимо от уровня поражения является двигательный дефицит мимических мышц половины лица (прозопарез, прозоплегия). Лицо больного асимметрично, кожные складки на пораженной стороне сглажены, угол рта опущен, глазная щель шире, при зажмуривании век глаз не закрывается (лагофтальм), а глазное яблоко отходит вверх и кнаружи, при этом становится видна белая полоска склеры (симптом Белла), снижен надбровный и роговичный рефлекс. Тяжесть поражения при НЛН классифицируется по степеням в соответствии с общепринятой шестибальной шкалой Хауса–Бракманна [3].

В 80% случаев при ПБ происходит значительное восстановление функции нерва в течение 4–6 нед. В 20% случаев восстановление может занимать до 6–12 мес. с возможными осложнениями в виде контрактур и патологических синкинезий, что обусловлено выраженным повреждением нерва с вовлечением функционально значимого количества аксонов и последующей денервацией мимических мышц. Примерно 10% пациентов с параличом Белла испытывают один или несколько рецидивов в течение 10 лет [4]. Наиболее чувствительным в отношении прогноза восстановления функции мимических мышц в острейшем периоде (до 5 дней) НЛН является определение порога М-ответа и исследование мигательного рефлекса; в остром периоде (от 10 до 14 дней) — измерение процентного соотношения падения амплитуды М-ответа пораженной стороны по отношению к здоровой; начиная с 21-го дня — наличие нейрогенных изменений в мышцах [5].

Этиология ПБ неизвестна, но анатомические особенности лицевого нерва, вирусные инфекции, а также аутоиммунные механизмы заболевания были постулированы как возможные причины (табл. 1). В связи с неоднозначностью патогенетических аспектов ПБ целью данного обзора является освещение и анализ современных представлений данной проблемы.

Анатомические причины ПБ. Интракраниальная часть лицевого нерва находится в узком костном канале — лицевом канале височной кости. Ход лицевого нерва в узком костном канале является одним из основных неблагоприятных факторов развития ПБ. При переходе от горизонтального (тимпаническая часть) к вертикальному (мастоидальная часть) направлению диаметр канала лицевого нерва уменьшается, при этом толщина нервного ствола не изменяется, и в норме он занимает от 40 до 70% площади поперечного сечения канала. Сосуды и лицевой нерв в костном канале располагаются плотно, и при отеке периневрия они сдавливаются, что обуславливает ишемию нервного ствола. При КТ было показано достоверное сужение диаметра лабиринтного сегмента лицевого канала как анатомический фактор риска ПБ [6]. Средняя ширина лабиринтного сегмента лицевого канала височной кости на стороне ПБ была значительно меньше, чем на здоровой стороне височной кости. Обнаружена связь между шкалой Хауса–Бракманна и диаметром лицевого канала на уровне второго изгиба (второе колено) лицевого канала. При

Этиология НЛН

Врожденные причины

- Родовая травма
- Генетические синдромы
 - Синдром Россолимо–Мелькерсона–Розенталя
 - Болезнь Альберс–Шенберга (остеопетроз)
 - Синдром Мебиуса
 - Синдром Гольденхара (окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия)

Приобретенные причины

- Инфекции
 - Болезнь Лайма
 - Вирус простого герпеса
 - Синдром Рамсея Ханга (вирус герпеса 3-го типа — варицелла-зостер)
 - Средний отит
 - Другое (эпидемический паротит, вирус Коксаки, аденовирус)
- Травма
- Малигнизация
- Гипертоническая болезнь
- Идиопатический (паралич Белла)

Table 1

Etiology of facial nerve neuropathy

Congenital causes

- Birth trauma
- Genetic syndromes
 - Rossolimo–Melkersson–Rosenthal syndrome
 - Albers–Schenberg disease (osteopetrosis)
 - Moebius syndrome
 - Goldenhar syndrome (OAV syndrome)

Acquired causes

- Infections
 - Lyme disease
 - HSV
 - Ramsay Hunt’s paralysis (HSV3 — VZV)
 - Otitis Media
 - Other (epidemic parotitis, Coxsackievirus, adenovirus)
- Injury
- Malignant change
- Essential hypertension
- Idiopathic (Bell palsy)

выраженных прозопарезах (4 балла и более по шкале Хауса–Бракманна) средний диаметр в области второго колена канала составлял $1,79 \pm 0,29$ мм, тогда как на здоровой стороне $3,35 \pm 1,18$ мм. С развитием трехмерной визуализации будущие исследования (3D-моделирование отдельно или с помощью МРТ, КТ) могут повысить диагностическую значимость исследования размеров лицевого канала, особенно второго колена лицевого канала.

При УЗИ экстракраниальной части лицевого нерва у детей показано, что утолщение нерва в области сосцевидного отростка до 2,0 мм указывает на неблагоприятный и длительный период восстановления функции [7]. Увеличение диаметра лицевого нерва в области сосцевидного отростка до 2,1 мм также выявлено у взрослых пациентов с ПБ с тяжелым поражением лицевого нерва в остром периоде [8]. Утолщение лицевого нерва в области сосцевидного отростка при тяжелых ПБ наиболее вероятно обусловлено выраженным отеком нерва, который достоверно визуализируется на УЗИ.

Вирусная гипотеза. Некоторые особенности ПБ характерны для вирусной инфекции. К ним относятся: 1) сезонность, 2) гриппоподобное продромальное состояние и 3) усиление МРТ-сигнала с гадолинием во время острой фазы заболевания при визуализации коленчатого ганглия лицевого нерва [9].

Анализ причин развития НЛН у детей в 77,2%, а у лиц молодого возраста в 90,9% случаев выявил этиологию заболевания. В расшифрованной этиологической структуре у детей преобладали энтеровирусы — до 49,4%, реже герпесвирусы (10,7%), боррелии (3,2%), микоплазмы (1,9%). Среди лиц молодого возраста этиологический пейзаж был аналогичным, с преобладанием энтеровирусов (57,5%), реже (15,2%) — герпесвирусов. В 12% случаев как у детей, так и у лиц молодого возраста встречалась микст-инфекция. Среди серотипов энтеровирусов наиболее часто определялись энтеро 69 (33%), энтеро 68 (27,8%), ЕСНО 6 (15,4%) [10]. Авторами выявлены особенности клинических проявлений в зависимости от этиологии заболевания. Так, энтеровирусные НЛН отличались наибольшей продолжительностью вазомоторных, чувствительных проявлений, а также болевого синдрома, тогда как боррелиозные — значительной длительностью болевого синдрома, вегетативных симптомов и моторного дефицита, торпидностью обратной динамики неврологических синдромов. При герпетических НЛН имели место продолжительные болевой синдром и моторный дефицит, а также чувствительные нарушения.

В 1972 г. McCormick предположил, что вирус простого герпеса (ВПГ) может быть причиной ПБ [11]. Первая поддержка этой гипотезы была получена двадцать лет спустя, когда были обнаружены нуклеиновые кислоты ВПГ в коленчатом ганглии лицевого нерва [12, 13]. ДНК ВПГ 1-го типа была обнаружена при операции декомпрессии в эндоневральных жидкостях лицевого нерва у пациентов с идиопатической НЛН [14].

Вирусы герпеса — это ДНК-вирусы, обладающие уникальной способностью находиться в организме хозяина в латентной фазе и вызывать рецидивирующее заболевание путем реактивации. Из вирусов герпеса человека ВПГ-1 и -2 и вирус *Varicella zoster* являются нейротропными; данные вирусы находятся в периферической нервной системе, а вирусный геном сохраняется в периферических сенсорных ганглиях на протяжении всей жизни хозяина [15]. Эти периферические сенсорные ганглии являются резервуаром, из которого вирусы нейротропного герпеса могут реактивироваться и вызывать неврологические и кожные заболевания. При определенных обстоятельствах вирус может реактивировать и перемещаться в области, иннервируемые соответствующими периферическими сенсорными ганглиями, вызывая там рецидив заболевания.

При синдроме Рамсея Ханта НЛН сопровождается зостиформными везикулами на ушной раковине или около нее. Вирус *Varicella zoster*, скорее всего, также является причиной ПБ у пациентов, у которых

нет кожных высыпаний, но имеются серологические свидетельства реактивации *Varicella zoster*. Более убедительными являются данные, демонстрирующие нуклеиновые кислоты вируса *Varicella zoster* в экссудатах кожи ушной раковины [16] и в фагоцитах больных ПБ [17].

Несколько исследований на животных *in vivo* подтвердили теорию, что ВПГ-1 вызывает ПБ. Инокуляция ВПГ-1 в стиломастOIDное отверстие у кролика вызывает устойчивый прозопарез у большинства инъецированных животных. Микроскопическое исследование инфицированных лицевых нервов кролика показало отек лицевого нерва и признаки демиелинизации на 13-е сутки после инъекции и присутствие вирионов ВПГ-1 [18]. Интра-лабиринтные инокуляции ВПГ-1 у хомяков привели к характерным патологическим изменениям вокруг коленчатого ганглия у 57% инъецированных животных [19]. У мышей инокуляция ВПГ-1 в области ушной раковины приводила к временному прозопаเรзу у 56% животных [20]. Последующее повышение титров противовирусных антител было отмечено через 6–9 дней после инокуляции [14]. Все исследования на животных *in vivo* выявляют острую НЛН после первичной инфекции ВПГ-1. Эти исследования более похожи на НЛН, связанную с ВПГ-1 у детей, у которых развивается НЛН при первичной инфекции ВПГ-1 [21].

На моделях мышей с НЛН, вызванной ВПГ-1, выявлено повышение уровня аквапорина 1 на 9–16-й день после введения вируса в кожу ушной раковины мыши [22]. Аквапорины представляют собой специальные трансмембранные каналы, которые обеспечивают передвижение воды через клеточную мембрану в направлении осмотического градиента, и один из главных механизмов в возникновении отека ткани — это нарушение функции аквапоринов. Повышенная регуляция аквапорина 1 была тесно связана с отеком лицевого нерва в канале лицевого нерва, что также соответствовало НЛН у мышей. На модели гипоксии шванновских клеток *in vitro* обнаружено, что U0126, антагонист сигнального пути ERK (ERK (extracellular signal-regulated kinase) — один из мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митоген-активируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы), ингибирует не только морфологические изменения культур шванновских клеток, но также повышение регуляции аквапорина 1 и фосфорилирование пути ERK. В сочетании с повышенным фосфорилированием пути ERK у мышей с НЛН, вызванным ВПГ-1, предположено, что сигнальный путь ERK также может быть вовлечен в повышение аквапорина 1 в мышечной модели НЛН. Хотя точный механизм нуждается в дальнейшем изучении, данные результаты позволяют предположить, что аквапорин 1 в шванновских клетках лицевого нерва участвует в развитии НЛН, вызванного ВПГ-1, и может играть важную роль в патогенезе этого заболевания. Аквапорин 1

может быть потенциальной мишенью, а антагонист пути ERK U0126 может быть новым препаратом для лечения НЛН, вызванного ВПГ-1, на ранней стадии.

Актуальной проблемой остается реактивация ВПГ и последующее развитие НЛН. Существуют общепризнанные причины реактивации ВПГ: эмоциональные или физические перегрузки, простуда, стрессы, а также прием средств, угнетающих иммунитет, радиотерапия, которая требуется при лечении онкологических болезней или после трансплантации органов [23]. Одной из причин реактивации ВПГ-1 считается повышение уровня глюкозы в крови, что было показано опытным путем у мышей с диабетом [24]. Перспективным стало исследование веществ, препятствующих реактивации ВПГ, одним из которых является глутамин. Глутамин увеличивает пролиферацию Т-клеток, что снижает возможность реактивации ВПГ [25].

Иммунологическая гипотеза. Листон и Клейд [26] обнаружили следующие гистологические изменения в лицевом нерве у пациента с ПБ: 1) нерв был инфильтрирован воспалительными клетками от внутреннего слухового прохода до стиломастOIDного отверстия; 2) наблюдалась демиелинизация нервных волокон с участием макрофагов; 3) наблюдалось увеличение промежутков между аксонами, что интерпретировалось как отек; 4) костный лицевой канал височной кости был в норме, и не было никаких признаков сдавления лицевого нерва костью канала. Небольшие круглые клетки лимфоцитарной природы и разрушение миелиновых оболочек, вероятно, являются гистологическим проявлением аутоиммунного ответа.

Известно, что регулирующее влияние стероидных и тиреоидных гормонов на процессы метаболизма особенно проявляется тогда, когда происходит резкое нарушение гомеостаза и возникает необходимость адаптации к экстремальным условиям. В этих условиях особую роль играет иммунная система, особенно интерфероны, а также интенсивность метаболических процессов в мембранах клеток крови, в частности перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот. При ПБ в остром периоде имеет место нейроэндокринная дисфункция, заключающаяся в дисбалансе уровня кортизола, соматотропного и тиреоидных гормонов, степень выраженности которого коррелирует с интенсивностью свободнорадикального окисления, а также с тяжестью и динамикой неврологических нарушений [10].

Сообщения о ПБ у детей после вакцинации подтверждают иммунологическую гипотезу. В швейцарском центре мониторинга лекарственных средств сообщили о 46 случаях ПБ среди вакцинированных против гриппа, при этом риск ПБ был самым высоким в течение второго месяца после интраназальной вакцинации, что предполагает иммунологические механизмы ПБ [27]. Изучение образцов сыворотки пациентов с ПБ показывает повышенные концентрации цитокинов интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа по сравнению с контрольными популяциями, что свидетельствует

об активации клеточно-опосредованных эффекторов [28]. В острой стадии ПБ у пациентов показано значительное увеличение процента В-лимфоцитов и снижение процента Т-лимфоцитов [29], аналогичные изменения в субпопуляциях лимфоцитов периферической крови были также описаны при синдроме Гийена–Барре (СГБ) [30].

Аутоиммунная гипотеза ПБ как варианта СГБ остается неизученной, так как есть только одно сообщение о наличии антител к ганглиозиду (анти-GQ1b-антитела) у пациентов с изолированной клиникой идиопатической НЛН [31]. Показано, что ганглиозиды GQ1b располагаются в перехватах Ранвье глазодвигательных нервов, признаки поражения которых являются ключевыми в симптомокомплексе синдрома Миллера–Фишера и СГБ с глазодвигательными нарушениями [32].

Иммунологические сходства между ПБ и СГБ позволяют предположить, что заболевания могут иметь сходную этиологию и патогенез. Вирусная инфекция может вызывать аутоиммунную реакцию против компонента миелина периферического нерва, приводя к демиелинизации черепных нервов, особенно лицевого.

Терапия при параличе Белла. Кокрановский обзор 2016 г., включающий несколько рандомизированных контролируемых исследований, показал эффективность лечения ПБ кортикостероидами [33]. Кортикостероиды приводят к уменьшению воспаления и отека, а благодаря иммуносупрессивному действию возможно снижение аутоиммунных нарушений. Кокрановский обзор 2019 г., включающий 14 исследований (2488 пациентов с ПБ), показал, что комбинация противовирусных препаратов и кортикостероидов почти не влияет на время выздоровления у пациентов с ПБ по сравнению с применением только кортикостероидов. Частота полного выздоровления была лучше у пациентов, получавших только кортикостероиды, чем у пациентов, получавших одни противовирусные препараты. Также было показано, что по сравнению с плацебо противовирусные препараты в комбинации с кортикостероидами лучше снижали риск отдаленных последствий [34].

Основанием для использования кортикостероидов в острой фазе ПБ является то, что воспаление и отек лицевого нерва участвуют в возникновении невралгии, а кортикостероиды обладают мощным противовоспалительным действием, которое минимизирует повреждение нерва и таким образом улучшает результат. Максимальная польза наблюдается, если кортикостероиды назначаются в течение первых 72 ч после появления симптомов. Преднизолон применяют в дозе от 1 мг/кг/день (максимум 80 мг) в течение 10 дней. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, дает ли антивирусная терапия дополнительные преимущества [35].

Заключение. ПБ — это острая НЛН, вызываемая сдавлением нерва в костном канале вследствие отека, компрессии и вторичной ишемии. К развитию ПБ предрасполагают анатомически узкий лицевой канал, стресс, переохлаждение, гормональная пере-

стройка, иммунодефицит. Отек нерва при ПБ вероятно обусловлен вирусным инфицированием или реактивацией герпесвируса на фоне предрасполагающих факторов. Вирус герпеса за счет пока не известных механизмов увеличивает регуляцию аквапорина 1 и фосфорилирования пути ERK в шванновских клетках, что приводит к отеку и компрессии нерва в костном канале.

Вирусная инфекция может вызвать аутоиммунную реакцию против компонента миелина периферического нерва, однако для подтверждения аутоиммунной гипотезы недостаточно данных.

Перспективным является направление изучения влияния аквапорина 1 в патогенезе ПБ и антагонистов пути ERK в качестве новых препаратов для лечения ПБ на ранней стадии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhao H., Zhang X., Tang Y., Zhu J., Wang X. & Li S. Bell's Palsy: Clinical Analysis of 372 Cases and Review of Related Literature. *European Neurology*. 2017;77(3-4):168-172. <https://doi.org/10.1159/000455073>.
- Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002;549:4-30.
- Huang B., Zhou Z.L., Wang L.L., Zuo C., Lu Y., Chen Y. Electrical response grading versus House-Brackmann scale for evaluation of facial nerve injury after Bell's palsy: a comparative study. *J. Integr. Med*. 2014;12(4):367-71. doi: 10.1016/S2095-4964(14)60036-4.
- Pitts D.B., Adour K.K., Hilsinger Jr. RL. Recurrent Bell's palsy: analysis of 140 patients. *Laryngoscope*. 1988;98:535-40
- Савицкая Н.Г., Остафийчук А.В., Супонева Н.А., Янкевич Д.С. Возможности электромиографии в прогнозировании восстановления при идиопатической нейропатии лицевого нерва. *Нервно-мышечные болезни*. 2012;4:36-43. [Savitskaya N.G. Possibilities of the electromyography in predicting of the recovery in idiopathic neuropathy facial nerve. *Neuromuscular disease*. 2012;4:36-43. (In Russian)].
- Celik O., Eskiizmir G., Pabuscu Y., Ulkumen B., Toker G.T. The role of facial canal diameter in the pathogenesis and grade of Bell's palsy: a study by high resolution computed tomography. *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2017;83(3):261-268. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.03.016. Epub 2016 Apr 29.
- Климкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. Нейросонография лицевого нерва у детей с идиопатической нейропатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):52-56. [Klimkin A.V., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V. Neurosonography of the facial nerve in children with idiopathic neuropathy of facial nerve. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12):52-56. (In Russian)].
- Li S., Guo R.J., Liang X.N., Wu Y., Cao W., Zhang Z.P., Zhao W., Liang H.D. High-frequency ultrasound as an adjunct to neural electrophysiology: Evaluation and prognosis of Bell's palsy. *Exp. Ther. Med*. 2016;11(1):77-82. doi: 10.3892/etm.2015.2878.
- Schwaber M.K., Larson T.C., Zealer D.L., Creasy J. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in Bell's palsy. *Laryngoscope*. 1990;100:1264-9.
- Скрипченко Н.В., Голяков Д.А., Пульман Н.Ф., Иванова М.В., Карасев В.В., Савина М.В. Невропатии лицевого нерва: клинические особенности и возможности улучшения исходов. *Детские инфекции*. 2008;7(3):16-23. [Skripchenko N.V. Neuropathy of the facial nerve: clinical features and the possibility to improve outcomes. *Children infection*. 2008;7(3):16-23. (In Russian)].
- McCormick D.P. Herpes simplex virus as a cause of Bell's palsy. *Lancet*. 1972;1:937.
- Takasu T., Furuta Y., Sato K.C., Fukuda S., Inuyama Y., Nagashima K. Detection of latent herpes simplex virus DNA and RNA in human geniculate ganglia by the polymerase chain reaction. *Acta Otolaryngol*. 1992;112:1004-1011.
- Schulz P., Arbusow V., Strupp M., Dieterich M., Rauch E., Brandt T. Highly variable distribution of HSV-1 specific DNA in human geniculate, vestibular and spiral ganglia. *Neurosci. Lett*. 1998;252:139-1342.
- Murakami S., Mizobuchi M., Nakashiro Y., Doi T., Hato N., Yanagihara N. Bell's palsy and herpes simplex: identification of viral DNA in endoneural fluids and muscle. *Ann. Intern. Med*. 1996;127:27-30.
- Steiner I. Human herpes viruses latent infection in the nervous system. *Immunol Rev*. 1996;152:157-73.
- Murakami S., Honda N., Mizobuchi M., Nakashiro Y., Hato N., Gyo K. Rapid diagnosis of varicella zoster virus infection in acute facial palsy. *Neurology*. 1998;51:1202-1205.
- Terada K., Niizuma T., Kawano S., Kataoka N., Akisada T., Orita Y. Detection of Varicella-zoster virus DNA in peripheral mononuclear cells from patients with Ramsey Hunt syndrome or zoster sine herpete. *J. Med. Virol*. 1998;56:359-363.
- Kumagami H. Experimental facial nerve paralysis. *Archives of otolaryngology*. 1972;95:305-312.
- Davis L.E. Experimental viral infections of the facial nerve and geniculate ganglion. *Annals of neurology*. 1981;9:120-125.
- Sugita T., Murakami S., Yanagihara N. et al. Facial nerve paralysis induced by herpes simplex virus in mice: an animal model of acute and transient facial paralysis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1995;104:574-581.
- Khine H., Mayers M., Avner J.R. et al. Association between herpes simplex virus-1 infection and idiopathic unilateral facial paralysis in children and adolescents. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2008;27:468-469.
- Fang F., Liu C.Y., Zhang J., Zhu L., Qian Y.X., Yi J., Xiang Z.H., Wang H., Jiang H.J. Mo. Involvement of MAPK ERK activation in upregulation of water channel protein aquaporin 1 in a mouse model of Bell's palsy. *Neurosci*. 2015;56(1):164-176. doi: 10.1007/s12031-014-0477-2. Epub 2014 Dec 20.
- Ramirez-Fort M.K., Zeng J., Feily A. et al. Radiotherapy-induced reactivation of neurotrophic human herpes viruses: Overview and management. *J. Clin. Virol*. 2018;98:18-27. doi:10.1016/j.jcv.2017.11.004.
- Esaki S., Yamano K., Katsumi S., Minakata T., Murakami S. Facial nerve palsy after reactivation of herpes simplex virus type 1 in diabetic mice. *Laryngoscope*. 2015;125(4):143-148. doi: 10.1002/lary.24994.
- Wang K., Hoshino Y., Dowdell K. et al. Glutamine supplementation suppresses herpes simplex virus reactivation. *J. Clin. Invest*. 2017;127(7):2626-2630. doi:10.1172/JCI88990.
- Liston S.L., Kleid M.S. Histopathology of Bell's palsy. *Laryngoscope* 1989;99:23-26.
- Mutsch M., Zhou W., Rhodes P., Bopp M., Chen R.T., Linder T. et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N. Engl. J. Med*. 2004;350:896-903.
- Yilmaz M., Tarakcioglu M., Bayazit N., Bayazit Y.A., Namiduru M., Kanlikama M. Serum cytokine levels in Bell's palsy. *J. Neurol. Sci*. 2002;197:69-72.
- Aviel A., Ostfeld E., Burstein R., Marshak G., Bentwich Z. Peripheral blood T and B lymphocyte subpopulations in Bell's palsy. *Ann. Otol. Rhino. Laryngol*. 1983;92:187-191.
- Nyland H., Naess A. Lymphocytes subpopulations in blood and cerebrospinal fluid from patients with acute Guillain-Barré syndrome. *Eur. Neurol*. 1978;17:247-252.

31. Greco F., Barbagallo M.L., Guglielmino R., Sorge G. Recurrent facial nerve palsy associated with anti-GQ1b IgG antibodies. *Brain Dev.* 2008;30(9):606–608. doi: 10.1016/j.braindev.2008.03.001.
32. Yuki N. Guillain-Barré syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist's journey. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2012;88(7):299–326. doi:10.2183/pjab.88.299.
33. Madhok V.B., Gagyor I., Daly F., Somasundara D., Sullivan M., Gammie F., Sullivan F. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;7:1942. doi: 10.1002/14651858.
34. Gagyor I., Madhok V.B., Daly F., Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;9(9):1869. doi:10.1002/14651858.CD001869.
35. Dhruvashree Somasundara Management of Bell's palsy. Dhruvashree Somasundara, Frank Sullivan. *Aust. Prescr.* 2017;40(3):94–97. doi: 10.18773/austprescr.2017.030.

Поступила 22.10.19
Принята к печати 22.04.20



ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

АТАКСИИ С НАРУШЕНИЕМ РЕПАРАЦИИ ДНК У ПАЦИЕНТОВ ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА: ОПИСАНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нужный Е.П., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Андреев М.Н., Ветчинова А.С.,
Иллариошкин С.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Атаксии с нарушением репарации ДНК — группа наследственных заболеваний с широким спектром неврологических и экстракраниальных проявлений. Ввиду значительного клинического полиморфизма существуют объективные трудности в дифференциальной диагностике данной группы атаксий. **Цель исследования** — анализ клинической картины и данных лабораторно-инструментальных обследований серии генетически подтвержденных случаев атаксий с нарушением репарации ДНК у пациентов взрослого возраста. **Материал и методы.** Обследованы 55 пациентов с атаксиями дегенеративного генеза. Проведены клиническая оценка, стимуляционная электромиография, МРТ головного мозга, анализы крови на альфа-фетопропротеин, иммуноглобулины, холестерин и альбумин, активность креатинфосфокиназы. Для генотипирования использовали технологии массового параллельного секвенирования (MPS), в том числе оригинальную мультигенную панель. **Результаты.** Верифицированы 8 (14,5%) пациентов с различными формами атаксий с нарушением репарации ДНК: 5 больных с атаксией-телеангиэктазией, 3 — с атаксией с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов. Охарактеризованы клинические особенности данных атаксий, выявлено преобладание атипичных форм атаксии-телеангиэктазии в выборке российских пациентов взрослого возраста. Фенотипы атаксий с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов соответствовали классическим описаниям. Ряд выявленных мутаций в генах *ATM* и *SETX* описываются впервые. **Заключение.** У российских пациентов взрослого возраста атаксии с нарушением репарации ДНК являются распространенной группой заболеваний. Они представлены атаксией-телеангиэктазией, атаксией с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов, нередко обусловленных новыми мутациями. Методом выбора для ДНК-диагностики данных форм атаксий является использование технологий MPS.

Ключевые слова: нарушения репарации ДНК; атаксия-телеангиэктазия; атаксия с окуломоторной апраксией; клиническая картина; генетическая диагностика.

Для цитирования: Нужный Е.П., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Андреев М.Н., Ветчинова А.С., Иллариошкин С.Н. Атаксии с нарушением репарации ДНК у пациентов взрослого возраста: описание серии клинических случаев и обзор литературы. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):28–36. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-28-36.

Для корреспонденции: Нужный Евгений Петрович — врач-невролог 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: enuzhny@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00171.

Информация об авторах

Нужный Е.П., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Ключников С.А., <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>

Абрамычева Н.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

Федотова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Андреев М.Н., <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>

Ветчинова А.С., <https://orcid.org/0000-0003-3367-5373>

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

ATAXIA WITH IMPAIRED DNA REPAIR IN ADULTS: A CASE SERIES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Nuzhnyi E.P., Klyushnikov S.A., Abramycheva N.Yu., Fedotova E.Yu., Andreev M.N., Vetchinova A.S., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Ataxia with impaired DNA repair is a group of inherited diseases with a wide range of neurological and extraneural manifestations. There are some difficulties in the differential diagnosis of this group of ataxias due to significant clinical polymorphism. **Objective.** To analyze the clinical presentation, laboratory and instrumental examinations data of a series of genetically confirmed cases of ataxia with impaired DNA repair in adult patients.

Material and methods. 55 patients with ataxia of degenerative origin were examined. Clinical evaluation, nerve

velocity study, brain MRI, alpha-fetoprotein, immunoglobulins, cholesterol and albumin, creatine phosphokinase activity were performed. Massive parallel sequencing (MPS) was used for genotyping, including the original multi-gene panel. **Results.** 8 (14.5%) patients with various forms of ataxia with impaired DNA repair were verified: 5 patients with ataxia-telangiectasia, 3 — with ataxia with oculomotor apraxia types 1 and 2. The clinical features of this forms are characterized, the prevalence of atypical forms of ataxia-telangiectasia in a sample of Russian adult patients is revealed. Phenotypes of ataxia with oculomotor apraxia of the 1 and 2 types corresponded to the classical presentation. Several identified mutations in the ATM and SETX genes are described for the first time. **Conclusion.** Ataxia with impaired DNA repair is a common group of ataxias in adult Russian patients. They are represented by ataxia-telangiectasia, ataxia with oculomotor apraxia types 1 and 2, often due to new mutations. MPS is the method of choice for genotyping of these forms of ataxia.

Key words: DNA repair disorders; ataxia telangiectasia; ataxia with oculomotor apraxia; clinical presentation; genetic diagnosis.

For citation: Nuzhnyi E.P., Klyushnikov S.A., Abramychcheva N.Yu., Fedotova E.Yu., Andreev M.N., Vetchinova A.S., Illarioshkin S.N. Ataxia with Impaired DNA Repair in Adults: A Case Series and Review of the Literature. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2020;25(2):28–36 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-28-36.

For correspondence: Nuzhnyi Evgenii Petrovich — Neurologist of Department of Neurogenetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; e-mail: enuzhny@mail.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research in the framework of the scientific project No. 19–015–00171

Information about authors

Nuzhnyi E.P., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Klyushnikov S.A., <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>

Abramychcheva N.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

Fedotova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Andreev M.N., <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>

Vetchinova A.S., <https://orcid.org/0000-0003-3367-5373>

Illarioshkin S.N., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Received 18.03.20

Accepted 08.04.20

Введение. Заболевания, связанные с нарушениями репарации ДНК, являются обширной группой нозологических форм, характеризующихся разнообразием симптомов и мультисистемными проявлениями. К ним относятся анемия Фанкони, синдром Коккейна, ряд аутосомно-рецессивных атаксий (АРА) и другие. Несмотря на то что системы репарации ДНК были описаны еще в середине XX века, а классическое заболевание, отнесенное к данной группе, — в 1941 г. бельгийским неврологом Denise Louis-Bar, связь между ними была установлена лишь в 1995 г. с развитием технологий ДНК-анализа [1–3].

Атаксии с нарушением репарации ДНК — гетерогенная группа аутосомно-рецессивных прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний с преимущественным поражением мозжечка, полиневропатией, глазодвигательными и экстрапирамидными нарушениями, а также характерными лабораторными маркерами. К данной группе относятся: атаксия-телеангиэктазия (АТ, ген *ATM*), атаксии с окулomotorной апраксией (АОА 1–5-го типов), АТ-подобный синдром (ATLD, ген *MRE11A*), спиноцеребеллярная атаксия с аксональной нейропатией (SCAN1, ген *TDPI*), ряд нозологий спектра пигментной ксеродермы, а также открытый недавно синдром CANVAS (*Cerebellar Ataxia, Neuropathy, and Vestibular Areflexia Syndrome*), связанный с экспансией AAGGG-повторов во 2-м интроне в гене *RFC1*

[4]. Нарушения в системе репарации ДНК ведут к ее необратимым повреждениям, которые могут проявляться широким спектром неврологических и экстраневральных проявлений [5–7].

В настоящей статье мы приводим собственные наблюдения пациентов взрослого возраста с АТ (АТХ-*ATM*, синдром Луи-Бар, синдром Бодер-Сэдживика, ОММ 208900), АОА 1-го типа (АТХ-*APTX*, ОММ 208920) и АОА 2-го типа (АТХ-*SETX*, ОММ 606002).

Материал и методы. В исследование были включены 55 пациентов, наблюдавшиеся в ФГБНУ НЦН с 2016 г. по 2019 г., с хронической (более 1 года) прогрессирующей атаксией дегенеративного генеза, которыми методами ДНК-диагностики были исключены болезнь Фридрейха и наиболее частые аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (1-го, 2-го, 3-го, 6-го и 17-го типов). Критериями включения также являлись возраст пациентов старше 18 лет; дебют заболевания до 50 лет; спорадические и семейные случаи с аутосомно-рецессивным типом наследования. Проведен полный неврологический осмотр пациентов, степень выраженности атаксии оценивалась по шкалам SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia — шкала оценки и определения степени атаксии) и ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale — международная объединенная шкала оценки атаксии), когнитивные функции —

по шкале MoCA (Montreal Cognitive Assessment — Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

Всем пациентам с верифицированным диагнозом были проведены лабораторные и инструментальные обследования: МРТ головного мозга с использованием стандартных режимов (T1-ВИ, T2-ВИ, T2-FLAIR, DWI), стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), определение уровня актуальных для данной группы заболеваний биохимических показателей крови — альфа-фетопротеин (АФП), иммуноглобулины классов G, A и M (IgG, IgA, IgM), активность креатинфосфокиназы (КФК общая), уровни холестерина, альбумина и общего белка крови.

Молекулярно-генетическое исследование включало в себя генотипирование с использованием оригинальной таргетной мультигенной MPS-панели (massive parallel sequencing — массовое параллельное секвенирование) на платформе Illumina MiSeq (США). Данная панель направлена на секвенирование кодирующей области 300 генов наиболее значимых нейродегенеративных заболеваний, в том числе 135 генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных атаксий [8]. Каждый вариант, соответствующий фенотипу заболевания, интерпретиро-

вался согласно «Руководству» [9]. Варианты, классифицированные как патогенные, вероятно патогенные и варианты неопределенного значения, подтверждались методом стандартного сэнгеровского секвенирования на генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems). Часть исследований были выполнены в лабораториях «Genetico» (полноэкзомное секвенирование) и «Геномед» (панель «Нейродегенеративные заболевания»).

Количественные данные описывались с помощью медианы и квартилей, качественные данные были представлены в виде частот и процентов. Нормальность распределения оценивалась с помощью с помощью теста Шапиро–Уилка.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

Результаты. В результате генотипирования с использованием технологии MPS среди 55 пациентов были верифицированы 8 (14,5%) пациентов с различными формами атаксий с нарушением репарации ДНК: 5 пациентов с АТ (9,1%), 1 пациент с АОА 1-го типа (1,8%) и 2 пациента с АОА 2-го

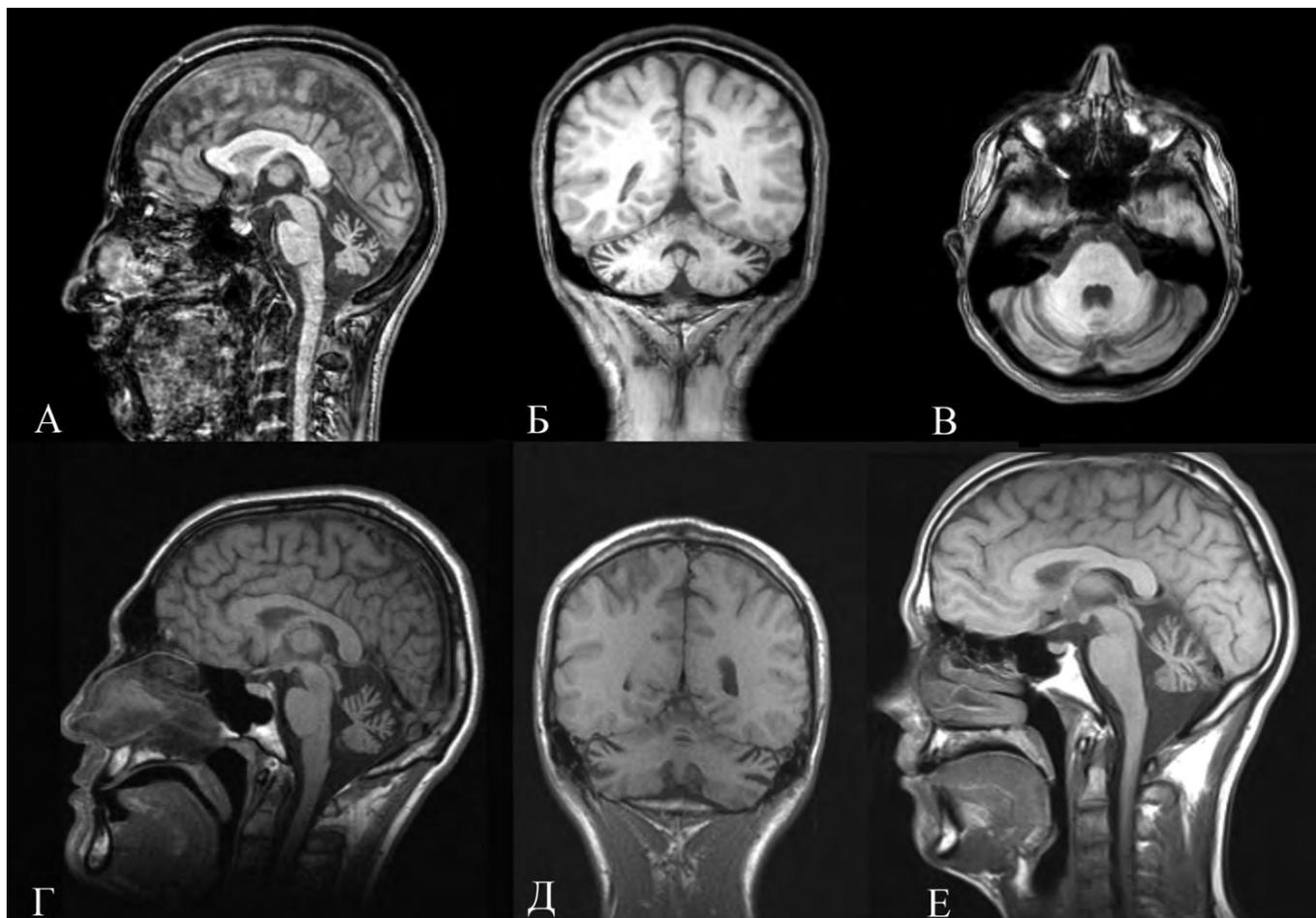


Рис. 1. МРТ головного мозга (T1-ВИ): А–В — пациентка Ш-1 (АТ); Г, Д — пациент Ж-1 (АОА 2-го типа); Е — пациент Г-1 (АОА 1-го типа). Отмечается расширение субарахноидальных пространств и борозд мозжечка, истончение извилин полушарий и червя мозжечка

Fig. 1. Brain MRI (T1-W): А–В — patient Ш-1 (AT); Г, Д — patient Ж-1 (AOA type 2); Е — patient Г-1 (AOA type 1). Cerebellar subarachnoid spaces and fissures enlargement, thinning of the cerebellar hemispheres and vermis folia are observed

Таблица 1

Характеристика пациентов с атаксией-телеангиэктазией

	<i>Б-1</i>	<i>И-1</i>	<i>И-2</i>	<i>Ш-1</i>	<i>Ш-2</i>
Пол	Муж.	Жен.	Жен.	Жен.	Жен.
Возраст/дебют, годы	28/7	30/8	31/7	25/7	27/3
Первый симптом	Дистония	Атаксия	Атаксия	Атаксия	Дизартрия
SARA/ICARS, баллы	20/61	27/71	28/71	20,5/60	26/65
Окуломоторная апраксия	++	++	++	+++	+++
Страбизм, парез взора	Отсутствуют			+++	+++
Экстрапирамидные нарушения	Дистония	Нет	Дистония	Дистония, хорез	Хореоатетоз
Полиневропатия (ЭНМГ)	АД-СМ	АД-СМ	АД-СМ	А-СМ	А-СМ
Когнитивный статус (МоСА, баллы)	21	25	25	17	16
Экстраневральные проявления	Отсутствуют				ОЛЛ
МРТ головного мозга	Атрофия червя и полушарий мозжечка				
АФП, МЕ/мл	33,7 ↑	18,2 ↑	12,1 ↑	22,9 ↑	22,7 ↑
IgG крови, г/л	14,814	15,898	13,321	13,763	12,846
IgA крови, г/л	0,884 ↓	1,333	1,108	1,137	0,767 ↓
IgM крови, г/л	3,840 ↑	2,627	3,090 ↑	2,725	2,983
КФК общ., ЕД/л	270 ↑	60	239 ↑	82	195
Ген	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>
Мутация-1	с.А722G (р.К241R)	с.3284+4A>G		с.Т5471С (р.Л1824R)	
Мутация-2	с.А722G (р.К241R)	Del chr11:108196036-108235945		с.А8615Т (р.Н2872L)	

Примечание: АД-СМ — аксонально-демиелинизирующая сенсомоторная; А-СМ — аксональная сенсомоторная; ОЛЛ — острый лимфообластный лейкоз. Референсные значения: АФП — 0,5–5,5 МЕ/мл, IgG — 8,0–18,0 г/л, IgA — 0,9–4,5 г/л, IgM — 0,7–2,8 г/л, КФК общ. — 0–195 ЕД/л.

Table 1

Characteristics of the patients with Ataxia Telangiectasia

	<i>B-1</i>	<i>I-1</i>	<i>I-2</i>	<i>SH-1</i>	<i>SH-2</i>
Sex	Male	Female	Female	Female	Female
Age/onset, years	28/7	30/8	31/7	25/7	27/3
First symptom	Dystonia	Ataxia	Ataxia	Ataxia	Dysarthria
SARA/ICARS, points	20/61	27/71	28/71	20,5/60	26/65
Oculomotor apraxia	++	++	++	+++	+++
Heterotropia, gaze palsy	Absent			+++	+++
Extrapyramidal disorders	Dystonia	Nothing	Dystonia	Dystonia, chorea	Choreoathetosis
Polyneuropathy (electroneuromyography)	AD-SM	AD-SM	AD-SM	A-SM	A-SM
Cognitive status (MoCA, points)	21	25	25	17	16
Extraneural manifestations	Absent				ALL
Brain MRI	Vermis and cerebellar hemispheres atrophy				
AFP, IU/ml	33,7 ↑	18,2 ↑	12,1 ↑	22,9 ↑	22,7 ↑
IgG, g/l	14,814	15,898	13,321	13,763	12,846
IgA, g/l	0,884 ↓	1,333	1,108	1,137	0,767 ↓
IgM, g/l	3,840 ↑	2,627	3,090 ↑	2,725	2,983
CPK total, u/l	270 ↑	60	239 ↑	82	195
Gene	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>	<i>ATM</i>
Mutation-1	с.А722G (р.К241R)	с.3284+4A>G		с.Т5471С (р.Л1824R)	
Mutation-2	с.А722G (р.К241R)	Del chr11:108196036-108235945		с.А8615Т (р.Н2872L)	

Note: AD-SM — axonal-demyelinating sensorimotor; A-SM — axonal sensorimotor; ALL — Acute Lymphoblastic Leukaemia. Reference values: AFP — 0,5–5,5 IU/ml, IgG — 8,0–18,0 g/l, IgA — 0,9–4,5 g/l, IgM — 0,7–2,8 g/l, CPK (creatine phosphokinase) total — 0–195 u/l.

типа (3,6%). Окончательные диагнозы у 4 пациентов (*Ш-1*, *Ш-2*, *Т-1*, *Ж-1*) были верифицированы с использованием оригинальной мультигенной MPS-панели, у одного пациента (*Б-1*) — с помощью панели «Нейродегенеративные заболевания», у 3 пациентов (*И-1*, *И-2*, *Г-1*) — методом полноэкзомного секвенирования.

Результаты клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования пациентов с АТ приведены в табл. 1.

АТ была верифицирована у 5 пациентов из 3 семей, возраст на момент осмотра составил 28 [27; 30] лет, возраст дебюта 7 [4; 7] лет, длительность заболевания 22 [21; 24] года. Характерной особенностью для данных пациентов является наличие широкого спектра глазодвигательных нарушений: окуломоторная апраксия, горизонтальный и вертикальный нистагм, нарушение саккад, ограничения взора, страбизм. Также облигатным признаком являлось наличие клинических и электрофизиологи-

Характеристика пациентов с атаксией с окуломоторной апраксией 1-го и 2-го типов

	<i>G-1</i>	<i>T-1</i>	<i>Ж-1</i>
Пол	Муж.	Муж.	Муж.
Возраст/дебют, годы	35/6	28/18	21/17
Первый симптом	Атаксия		
SARA/ICARS, баллы	22/44	14/44	15/46
Окуломоторная апраксия	++	+	Нет
Сила мышц конечностей	Легкий нижний парапарез	Норма	
Полиневропатия (ЭНМГ)	АД-СМ		А-СМ
Когнитивный статус (MoCA, баллы)	21	27	28
МРТ головного мозга	Атрофия червя и полушарий мозжечка		
АФП, МЕ/мл	0,9	13,9 ↑	55,7 ↑
Холестерин, ммоль/л	10 ↑	5,7	5,2
Альбумин, г/л	34 ↓	42	45
КФК общ., ЕД/л	175	118	350 ↑
Ген	<i>APTX</i>	<i>SETX</i>	<i>SETX</i>
Мутация-1	c.C739T (p.R247X)	c.A6029G (p.N2010S)	c.G7241T (p.R2414L)
Мутация-2	c.T689G (p.V230G)	c.976_977del (p.R326fs)	c.4839_4840del (p.S1613fs)
Диагноз	АОА 1-го типа	АОА 2-го типа	

Примечание: Референсные значения: холестерин — 3,3–5,5 ммоль/л, альбумин — 38–44 г/л.

Table 2

Characteristics of the patients with ataxia, oculomotor apraxia types 1 and 2

	<i>G-1</i>	<i>T-1</i>	<i>ZH-1</i>
Sex	Male	Male	Male
Age/onset, years	35/6	28/18	21/17
First symptom	Ataxia		
SARA/ICARS, points	22/44	14/44	15/46
Oculomotor apraxia	++	+	Nothing
Limbs strength	Flail legs	Norm	
Polyneuropathy (electroneuromyography)	AD-SM		A-SM
Cognitive status (MoCA, points)	21	27	28
Brain MRI	Vermis and cerebellar hemispheres atrophy		
AFP, IU/ml	0,9	13,9 ↑	55,7 ↑
Cholesterol, millimole/l	10 ↑	5,7	5,2
Albumin, g/l	34 ↓	42	45
CPK total, u/l	175	118	350 ↑
Gene	<i>APTX</i>	<i>SETX</i>	<i>SETX</i>
Mutation-1	c.C739T (p.R247X)	c.A6029G (p.N2010S)	c.G7241T (p.R2414L)
Mutation-2	c.T689G (p.V230G)	c.976_977del (p.R326fs)	c.4839_4840del (p.S1613fs)
Diagnosis	AOA type 1	AOA type 2	

Note: Reference values: cholesterol — 3,3–5,5 millimole/l, albumin — 38–44 g/l.

ческих признаков сенсомоторной полиневропатии (арефлексия, гипотрофии мышц конечностей по дистальному типу, дистальные парезы, нарушения чувствительности по полиневритическому типу). У всех пациентов выявлялись когнитивные нарушения различной степени выраженности (MoCA 21 [17; 25] балл), атрофические изменения полушарий и червя мозжечка при нейровизуализации (рис. 1, А–В).

Среди экстракранальных проявлений только у одной пациентки был выявлен острый лимфобластный лейкоз (В-клеточный в 2009 г. и Т-клеточный в 2018 г.); частых инфекционных заболеваний, очагов хронической инфекции, а также телеангиэктазий на коже, конъюнктиве и слизистых оболочках ни у одного пациента обнаружено не было. Необходимо отметить, что оба родителя пациенток *И-1* и *И-2*

умерли в молодом возрасте от онкозаболеваний (отец — рак легкого, мать — рак шейки матки), что подтверждает высокий риск развития онкопатологии у гетерозиготных носителей мутаций в гене *ATM*.

По данным биохимических анализов у всех пациентов отмечалось повышение уровня АФП в крови в 2–6 раз (медиана 22,7 [18,2; 22,94] МЕ/мл). У двух пациентов выявлено незначительное снижение уровня IgA в крови, что также является характерным маркером данного заболевания и отражает субклинические лабораторные проявления иммунодефицита.

У всех пациентов были выявлены мутации в гене *ATM* (NM_000051.3): мутация p.L1824R была описана ранее у итальянского пациента с АТ [10]; миссенс-мутации p.H2872L и p.K241R выявлены нами впервые и расценены как варианты с неопределен-

ной клинической значимостью, однако полностью соответствующие фенотипу АТ. Еще один ранее не описанный вариант с.3284+4A>G расположен в зоне сплайсинга и, согласно алгоритму Human Splicing Finder, нарушает сплайсинг, что позволяет расценивать его как вероятно патогенный. Также по итогам анализа покрытия у пациенток *И-1* и *И-2* была обнаружена крупная делеция участка chr11:108196036-108235945 в компаунд-гетерозиготном состоянии, затрагивающая часть гена *АТМ*. Подобные протяженные делеции являются характерными для данного гена, и для большинства из них патогенность доказана.

В ходе исследования были выявлены 3 пациента с АОА (АОА 1-го типа — 1 пациент, АОА 2-го типа — 2 пациента). Клиническая картина заболевания у всех пациентов была типичной — характерный возраст дебюта, сочетание мозжечковой и сенситивной атаксии, наличие сенсомоторной полиневропатии, грубых глазодвигательных нарушений (у двух пациентов выявлена окуломоторная апраксия), характерные данные нейровизуализации (рис. 1, Г–Е) и результаты исследования лабораторных маркеров (табл. 2).

При полноэкзомном секвенировании у пациента *Г-1* выявлены две патогенные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *АРТХ* (NM_175069.2): с.739С>Т (р.Р247Х) и с.689Т>G (р.В230G). Мутация р.Р247Х была описана ранее в литературе [11], она приводит к образованию стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции в 6-м экзоне. Миссенс-замена р.В230G также расположена в 6-м экзоне в консервативном сайте и также была описана ранее у пациентов с АОА 1-го типа [12]. Выявленные мутации в гене *SETX* (NM_015046) у пациентов *Т-1* и *Ж-1* являются миссенс-заменами (р.Н2010S и р.Р2414L) и делециями, приводящими к сдвигу рамки считывания (р.Р326fs и р.С1613fs). Мутация р.Н2010S описана ранее в литературе как патогенная у пациентов с АОА 2-го типа [13], делеции выявлены впервые и по программам предсказания патогенности оценены как патогенные. Миссенс-мутация р.Р2414L также выявлена впервые, однако в литературе ранее была описана патогенная нонсенс-замена в этом же положении (р.Р2414Х) [13].

Обсуждение. В настоящее время считается, что высокая интенсивность метаболических процессов, происходящих в ЦНС, в особенности окислительно-фосфорилирования, влечет за собой накопление активных форм кислорода и, следовательно, активацию оксидативного стресса, способного вызывать окислительные модификации азотистых оснований ДНК. В норме существующие механизмы репарации способны реагировать на повреждение молекул ДНК, однако нарушение этих механизмов ведет к нейродегенерации, онкогенезу и преждевременному старению [1, 7, 14]. К нарушениям процессов репарации ДНК в первую очередь чувствительна нервная ткань, в особенности клетки Пуркинье мозжечка и периферические нервы.

АТ — аутосомно-рецессивное полисистемное нейродегенеративное заболевание, вызванное носительством мутаций в гене *АТМ*. Данный ген картирован на длинном плече 11-й хромосомы (11q22.3), состоит из 66 экзонов и кодирует одноименный белок АТМ. ДНК-диагностику АТ усложняет большое число экзонов, наличие крупных хромосомных перестроек и более 500 известных мутаций [8, 15, 16]. Белок АТМ является серин/треониновой протеинкиназой, которая активируется при наличии дуплицированных разрывов ДНК. Активация данного фермента приводит к фосфорилированию белков MDM2, TP53, ATF2 и др., которые регулируют процессы репарации ДНК, апоптоза, остановки клеточного цикла и ремоделирования хроматина. Однако, несмотря на описанные функции, АТМ экспрессируется не только в ядре, но и в цитоплазме, где содержится в пероксисомах и эндосомах, а также регулирует активность транспортера глюкозы GLUT4, что объясняет развитие инсулинорезистентности у некоторых пациентов с АТ [17–20].

Ранее считалось, что АТ является второй по распространенности формой АРА после болезни Фридрейха, однако расширение возможностей молекулярной диагностики, а именно определение частоты носительства мутаций в генах *SPG7*, *SYNE1*, *SACS* и др., сделало этот факт не столь очевидным. Частота заболевания, по разным данным, составляет около 1:40 000–1:100 000 [21]. Выраженность симптомов, возраст дебюта и прогноз заболевания во многом зависят от характеристик мутации и остаточной активности фермента АТМ. В российских семьях мажорными мутациями являются с.5932G>T (р.Glu1978*), с.450_453delTTCT (р.Ser151*) и с.1564-1565delGA, которые также распространены в других славянских популяциях в Белоруссии, Польше и Украине, что обусловлено эффектом основателя [6, 16, 22, 23, 25].

Чаще всего заболевание дебютирует в возрасте от 2 до 5 лет с прогрессирующей атаксии, реже первым симптомом являются дистония или хореоатетоз; телеангиэктазии обычно обнаруживаются в течение нескольких лет после появления неврологической симптоматики. Классические неврологические проявления при типичной АТ включают в себя атаксию смешанного (мозжечковая, сенситивная) характера, глазодвигательные нарушения (окуломоторная апраксия, парезы взора, нарушения сакад, нистагм и др.), сенсомоторную полиневропатию и экстрапиримидные нарушения (дистония, атетоз, хорея, миоклонус) [7].

Для АТ характерен широкий спектр экстрапиримидных проявлений: телеангиэктазии на конъюнктиве, слизистых оболочках и коже, повышенная чувствительность к ионизирующему излучению, прогерические изменения кожи, склонность к развитию различных типов опухолей (чаще со стороны кроветворной системы — лимфомы и лейкозы), первичные иммунодефициты и т.д. Нарушения со стороны иммунной системы обнаруживаются более чем у 70% пациентов и проявляются В- и Т-клеточной лимфопенией, особенно со стороны

CD8⁺ и CD4⁺ субпопуляций лимфоцитов, дефицитом иммуноглобулинов А, G и M, что приводит к развитию рецидивирующих бронхолегочных и кишечных инфекций, а также хроническим риносинуситам. Реже среди экстраневральных проявлений встречаются эндокринопатии (низкорослость, гипогонадизм, инсулиннезависимый сахарный диабет) [2, 7, 19, 26, 27]. Известны также случаи АТ с атипичной клинической картиной, например АТ с поздним дебютом или АТМ-ассоциированные дистонии. При позднем дебюте возраст начала заболевания — от 10 до 32 лет, атакия менее выражена, экстраневральные проявления обнаруживаются редко, чаще наблюдаются экстрапирамидные нарушения. При АТМ-ассоциированных дистониях заболевание проявляется чаще в виде генерализованной либо сегментарной дистонии, также описаны случаи ДОФА-чувствительной цервикальной дистонии, иногда с наследованием по псевдоминантному типу [17]. Разнообразие фенотипов при носительстве мутаций в гене *ATM* крайне велико, возможно существование АТ как без атаксии, так и без телеангиэктазий, что ставит вопрос о пересмотре нынешнего наименования заболевания с предпочтительным использованием эпонимичных названий [28].

Одним из лабораторных маркеров АТ является повышение уровня АФП в сыворотке крови у 95% пациентов. Несмотря на то что он также повышен и при других формах атаксий с нарушением репарации ДНК, именно при АТ его уровень может достигать 500 МЕ/мл и выше, что имеет важное дифференциально-диагностическое значение [10, 15, 17, 22].

Клиническая картина АТ всех выявленных нами пациентов была представлена атипичной «обезглавленной» формой с отсутствием кожных проявлений, незначительным повышением АФП, отсутствием клинических признаков иммунодефицита. В «догенетическую» эпоху наличие телеангиэктазий считалось облигатным признаком и являлось ключевым критерием диагноза, однако с появлением современных молекулярно-генетических методов стало очевидно, что в ряде случаев (особенно при поздних и атипичных формах) данный признак может отсутствовать у 46% пациентов [29]. Атипичным также является отсутствие признаков иммунодефицита (клинических и лабораторных) — ни один пациент не страдал частыми инфекциями, а незначительное снижение уровня IgA в крови было выявлено лишь у двух пациентов. Примерно у 22% пациентов с АТ в течение жизни возникнет злокачественное новообразование [30]. В нашем исследовании одна пациентка перенесла два острых лимфобластных лейкоза, что является наиболее характерной неоплазией у пациентов с АТ. Уровень АФП был повышен у всех пациентов, однако его концентрация была ниже (22,7 МЕ/мл), чем в большинстве других исследований (50–500 МЕ/мл) [31]. Наиболее вероятно, что все вышеперечисленные особенности связаны с функциональной значимостью мутаций в гене *ATM*, что определяет остаточную активность АТМ-киназы и, соответственно, фенотип заболева-

ния [32]. Очевидно, что широкое внедрение методов MPS в клиническую практику будет способствовать расширению знаний о фенотипическом спектре АТМ-ассоциированных заболеваний.

В настоящий момент известны 5 нозологических форм АОА: АОА 1-го типа (ген *APTX*), АОА 2-го типа (ген *SETX*), АОА 3-го типа (ген *PIK3R5*), АОА 4-го типа (ген *PNKP*) и АОА 5-го типа (ген *XRCC1*). Наиболее частой из них является АОА 2-го типа, входящая в некоторых странах на второе место среди АРА после болезни Фридрейха; в Японии наиболее частой АРА является АОА 1-го типа [33]. Следующей по распространенности, но достаточно редкой, является АОА 4-го типа; АОА 3-го типа и АОА 5-го типа являются крайне редкими и описаны в единичных семьях. Несмотря на название данной группы атаксий, окуломоторная апраксия, с одной стороны, не является облигатным симптомом и в ряде случаев может отсутствовать; с другой стороны, существует ряд атаксий, при которых тоже может выявляться окуломоторная апраксия (болезнь Фридрейха, болезнь Гоше и др.) [22].

Ген *APTX* картирован на коротком плече 9-й хромосомы (9q21.1), состоит из 20 экзонов и кодирует белок апратаксин, который является членом надсемейства гистидиновых триад (НТ) и участвует в репарации ДНК [5, 22, 25]. Роль данного белка заключается в удалении АМФ с 5'-конца цепочки ДНК, а также во взаимодействии с ферментами из семейства ДНК-лигаз (преимущественно III и IV типа) [14]. Дебют заболевания в среднем наступает в возрасте 7 лет, однако описаны случаи с началом до 40 лет. Для АОА 1-го типа характерны экстрапирамидные нарушения (хорея, атетоз, тремор, в единичных случаях — миоклонус), когнитивные нарушения, аксонально-демиелинизирующая сенсомоторная полиневропатия. При АОА 1-го типа может наблюдаться повышение уровня АФП, но в меньшей степени, чем при АТ (до 10–20 МЕ/мл), характерно уменьшение уровня сывороточного альбумина и гиперхолестеринемия, генез которых до конца неясен. При нейровизуализационных исследованиях у 98% пациентов выявляются признаки атрофии червя и полушарий мозжечка [5, 14, 22].

Ген *SETX* картирован в локусе 9q34.13, состоит из 33 экзонов и кодирует белок сенатаксин. Также мутации в данном гене приводят к одной из семейных форм ювенильного бокового амиотрофического склероза (ALS4) [34]. Белок сенатаксин относится к семейству ДНК-хеликаз и играет важную роль в «распутывании» R-петель, образующихся в результате гибридизации некомплементарной РНК с цепью ДНК. Типичный возраст дебюта АОА 2-го типа составляет от 9 до 25 лет. Фенотип данного заболевания также схож с АОА 1-го типа, но когнитивные нарушения при нем встречаются намного реже. Заболевание дебютирует с шаткости и неустойчивости при ходьбе, реже — с дизартрии, тремора головы и хореоатетоза. Среди гиперкинезов для АОА 2-го типа наиболее характерны постуральный тремор головы (14%), дистония (13,5%), хорея и хореоатетоз

(9,5%). Наиболее часто дистония затрагивает руки и туловище, у части пациентов отмечается сочетание дистонии и хореи. Повышение уровня АФП также характерно для АОА 2-го типа: оно выше, чем при АОА 1-го типа, но близко к значениям АТ и колеблется пределах 20–100 МЕ/мл. Гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия для АОА 2-го типа не характерны [14, 22, 25, 35].

В русскоязычной литературе описания пациентов с АОА немногочисленны: имеются единичные наблюдения С.А. Ключникова с соавт. (2 пациентки из одной семьи с АОА 2-го типа) и Г.Е. Руденской с соавт. (по одному пациенту с АОА 1-го и 2-го типов) [5, 36]. Кроме того, Руденской Г.Е. и соавт. были описаны 3 пациента с АОА 4-го типа из двух белорусских семей [37]. Клинические случаи АОА, описанные нами, характеризуются типичной для данных заболеваний клинической и нейровизуализационной картиной, лабораторными маркерами, что упрощает диагностический поиск и позволяет предположить диагноз до проведения MPS.

Несмотря на довольно своеобразные и яркие клинические проявления, точная диагностика атаксий с нарушением репарации ДНК может быть вызовом для врачей-неврологов и клинических генетиков. Общие принципы дифференциальной диагностики различных форм атаксий данной группы подробно представлены в соответствующих публикациях [1, 3, 5–7, 22, 25, 38].

Заключение. В российских семьях атаксии с нарушением репарацией ДНК являются достаточно распространенной группой заболеваний (14,5%) среди всех больных с АРА и представлены АТ, АОА 1-го и 2-го типов. Пациенты с сочетанием атаксии, глазодвигательных нарушений, полиневропатии и экстрапирамидных расстройств должны быть тщательно обследованы, в том числе с определением специфических биохимических показателей (АФП, иммуноглобулины, альбумин и холестерин крови). Учитывая значительное перекрытие фенотипов, наличие атипичных форм и большие размеры генов, методом выбора для ДНК-диагностики является использование технологий MPS. Правильная постановка диагноза позволит определить прогноз заболевания, даст возможность проводить медико-генетическое консультирование, а также будет способствовать раннему выявлению сопутствующих состояний (в том числе онкологических и инфекционных) и тем самым улучшать прогноз и качество жизни данных пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00171.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McKinnon P.J. DNA repair deficiency and neurological disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(2):100–112. <https://doi.org/10.1038/nrn2559>.

2. Ratnaparkhe M., Hlevnjak M., Kolb T., Jauch A., Maass K.K. et al. Genomic profiling of Acute lymphoblastic leukemia in ataxia telangiectasia patients reveals tight link between ATM mutations and chromothripsis. *Leukemia*. 2017;31(10):2048–2056. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.55>.
3. Teive H.A.G., Moro A., Moscovich M., Arruda W.O., Munhoz R.P., Raskin S., Ashizawa T. Ataxia-telangiectasia — A historical review and a proposal for a new designation: ATM syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015;355(1–2):3–6. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.05.022>.
4. Cortese A., Simone R., Sullivan R. et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet*. 2019;51(4):649–658.
5. Руденская Г.Е., Куркина М.В., Захарова Е.Ю. Атаксии с окулоmotorной апраксией: клинико-генетические характеристики и ДНК-диагностика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(10):58–63. [Rudenskaya G.E., Kurkina M.V., Zaharova E.Y. Ataxia with oculomotor apraxia: clinical and genetic characteristics and DNA diagnostics. *Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2012;112(10):58–63. (In Russian)].
6. Gilmore E.C. DNA repair abnormalities leading to ataxia: shared neurological phenotypes and risk factors. *Neurogenetics*. 2014;15(4):217–228. <https://doi.org/10.1007/s10048-014-0415-z>.
7. Rothblum-Oviatt C., Wright J., Lefton-Greif M.A., McGrath-Morrow S.A., Crawford T.O., Lederman H.M. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7>.
8. Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Ключников С.А. и др. Оригинальная таргетная генетическая панель для диагностики нейродегенеративных заболеваний на основе секвенирования следующего поколения: первый опыт применения. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(4):185–190. [Abramucheva N. U., Fedotova E.U., Klushnikov S.A. Original targeted genetic panel for the diagnosis of neurodegenerative diseases based on next-generation sequencing: first experience of application. *Modern technologies in medicine*. 2016;8(4):185–190. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.4.23>.
9. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заключьминская Е.В., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика*. 2017;16(7):4–17. [Ruzkova O.P., Kardumon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasev A.A., Zaklazminskaya E.V., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polakov A.V., Kutsev S.I. Guide to interpreting data obtained by mass parallel sequencing (MPS) methods. *Medical genetics*. 2017;16(7):4–17. (In Russian)].
10. Cavalieri S., Funaro A., Porcedda P., Turinetto V., Migone N., Gatti R.A., Brusco A. ATM mutations in Italian families with ataxia telangiectasia include two distinct large genomic deletions. *Human Mutation*. 2006;27(10):1061–1061. <https://doi.org/10.1002/humu.9454>.
11. Mosesso P., Piane M., Palitti F., Pepe G., Penna S., Chessa L. The novel human gene aprataxin is directly involved in DNA single-strand-break repair. *CMLS Cellular and Molecular Life Sciences*. 2005;62(4):485–491. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4441-0>.
12. Ferrarini M., Squintani G., Cavallaro T., Ferrari S., Rizzuto N., Fabrizi G.M. A novel mutation of aprataxin associated with ataxia ocular apraxia type 1: Phenotypical and genotypical characterization. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;260(1–2):219–224. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.05.015>.
13. Anheim M., Monga B., Fleury M., Charles P., Barbot C., Salih M. et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical,

- biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. *Brain*. 2009;132(10):2688–2698. <https://doi.org/10.1093/brain/awp211>.
14. Renaud M., Moreira M.-C., Ben Monga B., Rodriguez D., Debs R., Charles P. et al. Clinical, Biomarker, and Molecular Delineations and Genotype-Phenotype Correlations of Ataxia With Oculomotor Apraxia Type 1. *JAMA Neurology*. 2018;75(4):495. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4373>.
 15. Moin M., Aghamohammadi A., Kouhi A., Tavassoli S., Rezaei N., Ghaffari S.-R. et al. Ataxia-Telangiectasia in Iran: Clinical and Laboratory Features of 104 Patients. *Pediatric Neurology*. 2007;37(1):21–28. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.03.002>.
 16. Suspitsin E., Sokolenko A., Bizin I., Tumakova A., Guseva M., Sokolova N. et al. ATM mutation spectrum in Russian children with ataxia-telangiectasia. *European Journal of Medical Genetics*. 202;63(1):103630. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.02.003>.
 17. Руденская Г.Е., Щагина О.А., Амплеева М.А., Коновалов Ф.А. Атаксия-телеангиэктазия с редким фенотипом и необычной родословной. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(6):101–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119061> [Rudenskaya G.E., Shchagina O.A., Ampleeva M.A., Kononov F.A. Ataxia-telangiectasia with rare phenotype and unusual pedigree. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2019;119(6):101–106. (In Russian)].
 18. Halaby M.-J., Hibma J.C., He J., Yang D.-Q. ATM protein kinase mediates full activation of Akt and regulates glucose transporter 4 translocation by insulin in muscle cells. *Cellular Signalling*. 2008;20(8):1555–1563. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2008.04.011>.
 19. Levy A., Lang A.E. Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations. *Movement Disorders*. 2018;33(8):1238–1247. <https://doi.org/10.1002/mds.27319>.
 20. Zhou S., Gu L., He J., Zhang H., Zhou M. MDM2 Regulates Vascular Endothelial Growth Factor mRNA Stabilization in Hypoxia. *Molecular and Cellular Biology*. 2011;31(24):4928–4937. <https://doi.org/10.1128/mcb.06085-11>.
 21. Anheim M., Tranchant C., & Koenig M. The Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(7):636–646. <https://doi.org/10.1056/nejmra1006610>.
 22. Manto M., Huisman T. The Cerebellum: disorders and treatment. Elsevier, 2018.
 23. Renshaw A. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. *Advances in Anatomic Pathology*. 2007;14(2):147:1342. <https://doi.org/10.1097/pap.0b013e31803255cc>.
 24. Nanetti L., Cavalieri S., Pensato V., Erbetta A., Pareyson D., Panzeri M. et al. SETX mutations are a frequent genetic cause of juvenile and adult onset cerebellar ataxia with neuropathy and elevated serum alpha-fetoprotein. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1):123. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-123>.
 25. Yoon G., Caldecott K.W. Nonsyndromic cerebellar ataxias associated with disorders of DNA single-strand break repair. *The Cerebellum: Disorders and Treatment*. Elsevier, 2018. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64189-2.00007-x>.
 26. Bielora B., Fisher T., Waldman D., Lerenthal Y., Nissenkorn A., Tohami T. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia in Early Childhood as the Presenting Sign of Ataxia-Telangiectasia Variant. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2013;30(6):574–582. <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.777949>.
 27. Tang S.Y., Shaikh A.G. Past and Present of Eye Movement Abnormalities in Ataxia-Telangiectasia. *The Cerebellum*. 2018;18(3):556–564. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0990-x>.
 28. Saunders-Pullman R.J., Gatti R. Ataxia-telangiectasia: Without ataxia or telangiectasia? *Neurology*. 2009;73(6):414–415. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181b39140>.
 29. Verhagen M., Abdo W., Willemsen M., Hogervorst F., Smeets D., Hiel J. et al. Clinical spectrum of ataxia-telangiectasia in adulthood. *Neurology*. 2009;73(6):430–437. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181af33bd>.
 30. Micol R., Ben Slama L., Suarez F., Le Mignot L., Beauté J., Mahlaoui N. et al. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(2):382–89. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.052>.
 31. Schieving J.H., de Vries M., van Vugt J.M.G., Weemaes C., van Deuren M., Nicolai J., et al. Alpha-fetoprotein, a fascinating protein and biomarker in neurology. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2014;18(3):243–248. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.09.003>.
 32. Al-Baradie R. & Chaudhary M. Ataxia-telangiectasia: future prospects. *The Application of Clinical Genetics*. 2014;7:159–164. <https://doi.org/10.2147/tacg.s35759>.
 33. Salman M.S. Epidemiology of Cerebellar Diseases and Therapeutic Approaches. *The Cerebellum*. 2017;17(1):4–11. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0885-2>.
 34. Bennett C.L., Dastidar S.G., Ling S.-C., Malik B., Ashe T., Wadhwa M. et al. Senataxin mutations elicit motor neuron degeneration phenotypes and yield TDP-43 mislocalization in ALS4 mice and human patients. *Acta Neuropathologica*. 2018;136(3):425–443. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1852-9>.
 35. Brugger F., Schüpbach M., Koenig M., Müri R., Bohlhalter S., Kaelin-Lang A. et al. The Clinical Spectrum of Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 2. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2014;1(2):106–109. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12021>.
 36. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Глотова Н.А., Федин П.А., Иванова-Смоленская И.А. Семейный случай атаксии с окуломоторной апраксией: первое наблюдение в Российской популяции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(2):34–39. [Klushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Markova E.D., Glotova N.A., Fedin P.A., Ivanova-Smolenskaya I.A. Family case of ataxia with oculomotor apraxia: the first observation in the Russian population. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2007;1(2):34–39. (In Russian)].
 37. Rudenskaya G., Marakhonov A., Shchagina O., Lozier E., Dadali E., Akimova I. et al. Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 4 with PNKP Common “Portuguese” and Novel Mutations in Two Belarusian Families. *Journal of Pediatric Genetics*. 2019;8(2):58–62. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1684008>.
 38. Yoon G., Caldecott K.W. Nonsyndromic cerebellar ataxias associated with disorders of DNA single-strand break repair. *The Cerebellum: Disorders and Treatment*. Elsevier, 2018. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64189-2.00007-x>.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

СЛУЧАЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОДИСПЛАЗИИ В СОЧЕТАНИИ С РАЗРЫВОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

Шулешова Н.В.¹, Панченко Н.И.², Панях М.Б.³

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Приводится редкое клиническое наблюдение 24-летней пациентки с клиническими и радиологическими проявлениями прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, которая сочеталась с разрывом мешотчатой аневризмы головного мозга и гиперпаратиреозом. Особенностью данного случая явилась сочетанная патология церебральных сосудов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией, первые проявления которой возникли после внутричерепной геморрагии с развитием тяжелого двигательного неврологического дефицита, что сопровождалось суставным и выраженным спастическим синдромами, грубыми мышечно-суставными контрактурами, а позже были выявлены признаки дефицита витамина D и гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия; кальцификация поперечно-полосатых миоцитов; аневризматическое паренхиматозно-субарахноидальное кровоизлияние; гиперпаратиреоз.

Для цитирования: Шулешова Н.В., Панченко Н.И., Панях М.Б. Случай прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии в сочетании с разрывом церебральной артериальной аневризмы и гиперпаратиреозом. *Российский неврологический журнал.* 2020;25(2):37–41. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-37-41.

Для корреспонденции: Панченко Никита Игоревич — e-mail: tumblerspb@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Шулешова Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-1880-3122>

Панченко Н.И., e-mail: tumblerspb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7922-5047>

Панях М.Б., <https://orcid.org/0000-0002-2527-9058>

CASE OF PROGRESSIVE FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS IN COMBINATION WITH A RUPTURE OF CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSM AND HYPERPARATHYROIDISM

Shuleshova N.V.¹, Panchenko N.I.², Paneyakh M.B.³

¹FSBEI HE «Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Multidisciplinary Hospital №2, St. Petersburg, Russia

³FSBEI HE «Saint Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

A rare clinical observation of a 24-year-old patient with clinical and radiological manifestations of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, combined with rupture of saccular cerebral aneurysm and hyperparathyroidism, is presented. A characteristic feature of this case was a combined pathology of cerebral vessels with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, the first manifestations of which appeared after intracranial haemorrhage with the development of severe motor neurological deficiency. It was accompanied by articulate and severe spastic syndromes, tough muscle and joint contractures, and the signs of Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism were found later.

Key words: Fibrodysplasia Ossificans Progressiva; calcification of transversely striated myocytes; aneurysmal parenchymal-subarachnoid haemorrhage; hyperparathyroidism.

For citation: Shuleshova N.V., Panchenko N.I., Paneyakh M.B. Case of Progressive Fibrodysplasia Ossificans in Combination with a Rupture of Cerebral Arterial Aneurysm and Hyperparathyroidism. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal).* 2020;25(2):37–41 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-37-41.

For correspondence: Panchenko Nikita Igorevich — Neurologist Spbgubz City Multi-Profile Hospital №2. St. Petersburg, Russia; e-mail: tumblerspb@gmail.com

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Shuleshova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-1880-3122>

Panchenko N.I., e-mail: tumblerspb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7922-5047>

Paneyakh M.B., <https://orcid.org/0000-0002-2527-9058>

Введение. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия — это метапластический процесс, при котором происходит обызвествление, а в последующем и истинное окостенение соединительнотканых прослоек в толще мышц, фасций, апоневрозов, сухожилий. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ) имеет несколько форм: травматический оссифицирующий миозит; прогрессирующий оссифицирующий миозит; трохоневротический оссифицирующий миозит [1, 2].

ПОФ (старое название — оссифицирующий миозит) — редкое генетически обусловленное заболевание, при котором окостенение в мышцах начинается спонтанно и непредсказуемо и с возрастом охватывает практически все группы мышц, превращая части мышц в кости. Исход всегда летален: после окостенения грудных и глотательных мышц пациенты погибают от глубокой одышки, переходящей в асфиксию, и физического истощения из-за невозможности принимать пищу [3]. Распространенность ПОФ составляет 1 на 2 млн человек.

Первое упоминание об этом заболевании относится к 1648 г., когда впервые Ratin описал «окостеневшую» пациентку. Заболевание вызвано патогенными изменениями в гене *ACVRI* и характеризуется гетеротопической оссификацией мягких тканей начиная со второго десятилетия жизни. Предполагается, что этот ген ответственен за гиперпродукцию морфогенного белка кости (bone morphogenetic protein-4) в клетках оссификатов и лимфатических клетках больного [4–6]. Различают 3 стадии развития окостенения. Первая стадия инфильтрации — разрастание молодой дегенеративной ткани и вторичные дегенеративные изменения в мышцах. Рентгенологически эти изменения не определяются, а морфологическое обследование выявляет воспалительные изменения в межмышечной соединительной ткани с ее отеком, круглоклеточной инфильтрацией и появлением кистоподобных образований. Вторая стадия фиброзной индурации соединительной ткани — ее рубцевание с вторичной атрофией мышечной ткани. Рентгенологически обнаруживаются «нежные» тени типа костной мозоли. Третья стадия окостенения — образование костной ткани в местах поражения мягких тканей, что отчетливо проявляется на рентгенограммах интенсивными тенями. Следует заметить, что все стадии могут определяться одновременно в разных отделах скелета. Патоморфологическая картина свидетельствует, что по своему строению вновь образованная кость ничем не отличается от нормальной. Очаги костной ткани постепенно увеличиваются, сливаются между собой, принимая ветвистую форму с губчатым веществом в глубине и компактным — в поверхностных отделах кости. В более старых костных образованиях среди балок появляется костный мозг. Окостенение в мышцах начинается спонтанно и с возрастом охватывает практически все группы мышц, превращая части мышц в кости [7, 8].

Представляем наше наблюдение. Пациентка, 24 года, поступила в отделение неврологии в 2019 г.

с жалобами на ограничение движений и боли в суставах левой руки и обеих ног; вынужденное сгибательное положение левой руки в локтевом и лучезапястном суставах, сгибание и отведение в тазобедренных суставах (поза «лягушки»); выраженные боли в суставах при движениях, особенно пассивных; повышение массы тела на 10 кг за последние 6–12 мес.; нарушения менструального цикла, периодические пульсирующие головные боли в затылочной области высокой интенсивности.

Анамнез жизни и заболевания. Пациентка родилась от первой беременности путем естественного родоразрешения, росла и развивалась нормально. Наследственность неотягощена. С 16-летнего возраста отмечает периодические интенсивные пульсирующие головные боли (родителям не сообщала, к врачу не обращалась). 22.01.2017 г. внезапно утратила сознание, развились кома, судорожный синдром. Госпитализирована в стационар, где диагностирована мешотчатая аневризма М3-сегмента правой средней мозговой артерии (СМА) с разрывом и формированием субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярного кровоизлияния. В экстренном порядке выполнена костно-пластическая трепанация черепа (КПТЧ), микрохирургическое клипирование разорвавшейся мешотчатой аневризмы правой СМА.

В неврологическом статусе выявлялись: левосторонняя центральная гемиплегия, левосторонняя гемипарезия, левосторонняя гомонимная гемианопсия, глубокий парез в правой нижней конечности, мелкоамплитудный низкоамплитудный нистагм, яркие симптомы орального автоматизма, выраженный суставной синдром (боли в суставах левой руки, тазобедренных суставах, меньше — в обоих коленных), нарушение функции тазовых органов по центральному типу. Проводились реабилитационные мероприятия, в том числе инъекции ботулотоксина типа А в левую верхнюю конечность для уменьшения ее спастичности с положительным эффектом в виде уменьшения тонуса в левых конечностях. Через неделю после паренхиматозно-субарахноидально-вентрикулярного кровоизлияния развился эпилептический синдром в виде генерализованных приступов с тонико-клоническими судорогами. Назначена противоэпилептическая терапия: левитирацетам 1000 мг 2 раза в день, вальпроевая кислота 500 мг 1 раз утром. На фоне терапии судорожный синдром регрессировал (последний генерализованный судорожный припадок в октябре 2018 г.). Через 2 мес. с явлениями формирующихся мышечно-суставных контрактур крупных суставов пациентка была переведена в отделение реабилитации, где находилась на лечении в течение 2 мес. На фоне занятий лечебной гимнастикой отмечалось выраженное усиление болевого синдрома; припухлость и покраснение тазобедренных суставов, что даже затрудняло акт мочеиспускания; повышение температуры тела до 38 °С. В крови выявлено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 5 мг/л.

После выписки из стационара состояние пациентки постепенно стабилизировалось; появились

легкие движения в паретичных конечностях, однако нижние конечности приобрели более выраженную позу флексии и абдукции бедер; периодически при пальпации правого бедра в нем возникало онемение и покалывание.

В апреле 2018 г. проводилось стационарное лечение в неврологическом отделении. При поступлении выявлялись умеренный когнитивный дефицит (гипомнезия), мелкоамашистый горизонтальный нистагм при взгляде в обе стороны, левосторонняя гомонимная гемианопсия, слабость конвергенции глазных яблок, центральный парез мимической мускулатуры слева, девиация языка влево; симптом Маринеску–Радовичи с двух сторон; гипотрофия мышц левой кисти; повышение мышечного тонуса в левых конечностях по пирамидному типу, сгибательные контрактуры в левых локтевом и лучезапястном суставах (пассивные движения болезненны), вынужденное положение тела в позе «лягушки» из-за контрактур в тазобедренных и коленных суставах, а также левом голеностопном суставе. Были возможны только легкие движения в левом плечевом суставе (сила снижена до 2–3 баллов); приведение бедер (слева — 1 балл, справа — 2 балла), разгибание голеней (1–2 балла); движения в левой стопе возможны только внутрь; движения в правой стопе сохранены. Глубокие рефлекссы с верхних конечностей оживлены, выше слева; рефлекссы с нижних конечностей также оживлены, выше справа; патологические кистевые знаки Россолимо–Вендеровича и патологические стопные знаки Бабинского с двух сторон. Также имелась гипестезия по наружной поверхности бедра слева; нарушение мышечно-суставной чувствительности в левых конечностях до локтевого сустава в руке и голеностопного в ноге. Функция тазовых органов нарушена по центральному типу.

По данным рентгенографии костей таза, тазобедренных и коленных суставов выявлены выраженный остеопороз; незначительная деформация головки левой бедренной кости и ее кистовидная перестройка; выраженное обызвествление четырехглавой мышцы бедра, запирающих мышц с 2 сторон, а также двусторонние консолидированные переломы лонных костей. Отмечался параартикулярный оссификат в подколенной ямке справа размерами 3,0 × 1,0 см.

На рентгенограммах плечевых суставов костно-травматических и деструктивных изменений не выявлено. На рентгенограмме левого голеностопного сустава в атипичной проекции (вынужденное положение) грубых костно-травматических изменений не выявлено, однако определялся выраженный пятнистый остеопороз.

По данным ЭЭГ от апреля 2018 г. выявлено наличие эпилептиформной активности в виде регистрации частых вспышек, в составе которых имеются полифазные комплексы и комплексы «острая–медленная волна», регистрируемые в правых центрально-лобно-теменно-височных отведениях.

На фоне проводимого медикаментозного лечения, физиотерапии, занятий ЛФК отмечалась положительная динамика в виде уменьшения тонуса в левых конечностях, увеличения амплитуды движений в коленных и тазобедренных суставах нижних конечностей.

В феврале 2019 г. при повторном поступлении в стационар выявлялась клиническая картина, представленная горизонтальным мелкоамплитудным нистагмом при взгляде в обе стороны, глубоким центральным тетрапарезом с формированием тяжелых контрактур тазобедренных, коленных, голеностопных, плечевых и правого лучезапястного суставов; гипестезией по наружной поверхности бедра слева; умеренным когнитивным дефицитом; левосторонней гомонимной гемианопсией; нарушением функции тазовых органов по центральному типу.

По данным рентгенографии тазобедренных суставов и мышц бедер выявлены выраженные явления прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии в виде обызвествления приводящей группы мышц, менее выраженные параартикулярные оссификаты по верхней поверхности бедра (рис. 1).

Также пациентке выполнены ЭХО-КГ, УЗИ органов малого таза, ЭЭГ, рентгенография органов грудной клетки и черепа, при этом патологических изменений не выявлено. По данным ЭМГ при проведении стимуляционных проб невральные ответы с *nn. cutaneus lateralis femoralis* не зарегистрированы с обеих сторон.

По лабораторным данным отмечено понижение уровня витамина D до 8,81 нг/мл (норма 30–100 нг/мл), протромбина до 47,7% (норма 80–



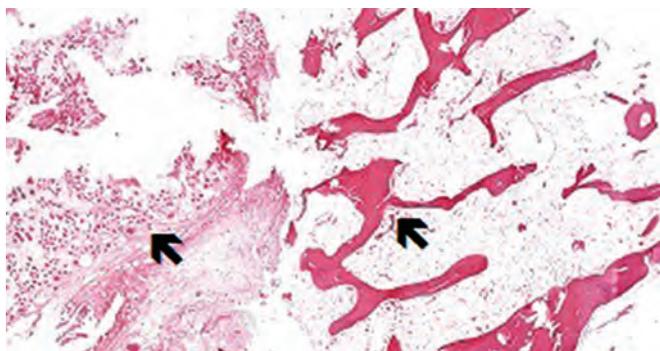
Рис. 1. Рентгенограммы тазобедренных суставов. Определяется обызвествление приводящей группы мышц, менее выраженные параартикулярные оссификаты по верхней поверхности бедра

Fig. 1. Radiographs of the hip joints. Calcification of the adductor muscle group is determined, paraarticular ossificates on the upper thigh surface is less pronounced

130%) в крови; снижение уровня кальция в моче до 1,2 ммоль/л (норма 2,5–7,5 ммоль/л) и повышенные паратгормона в сыворотке крови до 70,56 пг/мл (норма 15–65 пг/мл). Данных за патологию гипофизарной функции не выявлено (пролактин, кортизол, ЛГ, ФСГ в норме). Пациентка консультирована эндокринологом, рекомендовано добавить к терапии витамин D и кальций. Генетическое исследование для исключения генетически детерминированного оссифицирующего миозита провести не удалось.

На основании обследований и клинической картины установлен диагноз: «Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. Состояние после субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярного кровоизлияния в результате разрыва артериальной аневризмы правой СМА».

Через 2 мес, в апреле 2019 г. пациентка госпитализирована в отделение травматологии и ортопедии, где ей была выполнена операция — артролиз, удаление гетеротопических оссификатов правого тазобедренного сустава (рис. 2) с последующим тотальным эндопротезированием правого тазобедренного сустава. В настоящий момент продолжается динамическое наблюдение.



Заключение. Особенностью описанного случая явилась сочетанная патология церебральных сосудов в виде разрыва мешотчатой аневризмы правой СМА с ПОФ нетравматической природы и гиперпаратиреозом у молодой пациентки. Описания случаев с подобным сочетанием патологий со стороны мышечно-суставной, сосудистой и эндокринной систем в литературе мы не встретили. Первые проявления ПОФ появились у больной после внутрочерепной геморрагии с развитием грубого двигательного неврологического дефицита, что сопровождалось выраженным суставным и спастическим синдромами с развитием мышечно-суставных контрактур. Лабораторные признаки дефицита витамина D и гиперпаратиреоза были выявлены значительно позже. Помимо лабораторных изменений уровня паратгормона, у пациентки имелись и рентгенологические признаки гиперпаратиреоза: выраженный остеопороз костей скелета, кистовидная перестройка головок трубчатых костей, консолидированные переломы костей таза. Развитию оссификации мышечной ткани предшествовал выраженный суставной синдром с повышением уровня СРБ. Считается, что оссифицирующий миозит резко прогрессирует после про-

Рис. 2. А. Гистологический препарат оссифицированной мышцы. Определяются фрагменты пластинчатой костной ткани с прилегающей поперечно-полосатой мышечной ткани с крупными очагами склероза. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×20

Fig. 2. A. Tissue specimen of ossified muscle. Fragments of lamellar bone tissue with adjacent striated muscle tissue with large foci of sclerosis are determined. Hematoxylin-eosin staining. Enlargement: ×20

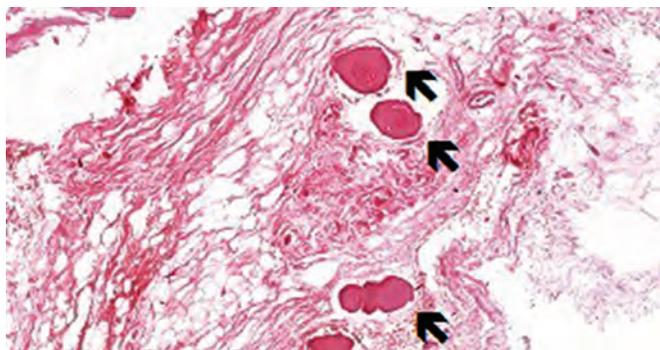


Рис. 2. В. Оссификаты мышечной ткани. Определяется кальцификация поперечно-полосатых миоцитов. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×100

Fig. 2. B. Muscle tissue ossificates. Hematoxylin-eosin staining. Calcification of transversely striated myocytes determined. Enlargement: ×100

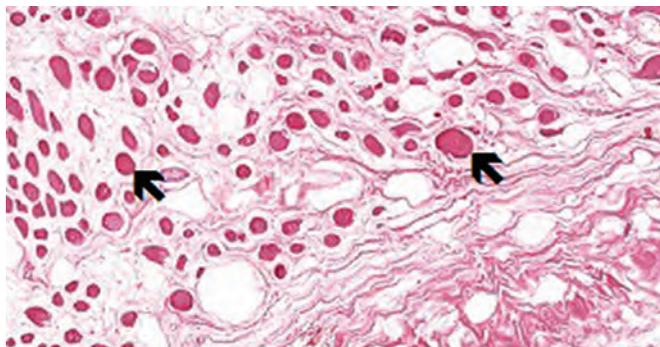


Рис. 2. С. Мышечная ткань. Наблюдается разрежение мышечных волокон, разделенных утолщенными фиброзными прослойками, и очаговая кальцификация поперечно-полосатых миоцитов. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×100

Fig. 2. C. Muscular tissue. There is a depression of muscle fibers separated by thickened fibrous layers and focal calcification of transversely striated myocytes. Hematoxylin-eosin staining. Enlargement: ×100

ведения различных, в том числе хирургических, вмешательств, однако в нашем наблюдении состояние пациентки после планового травматологического хирургического вмешательства оставалось стабильным, даже с некоторой положительной динамикой. По нашему мнению, при обнаружении у пациента признаков ПОФ или прогрессирующего оссифицирующего миозита следует проводить дополнительное исследование состояния церебральных артерий и парашитовидных желез для исключения аномалий их развития, онкологических процессов и нарушенный кальциевого обмена (типа гиперпаратиреоза) и обмена витамина D.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корж А.А., Логачев К.Д. Гетеротопические оссификации. Общие вопросы ортопедии и травматологии. Под ред. проф. Новаченко Н.П., проф. Новожилова Д.А. М.: Медицина. 1967;496–515. [Korzh A.A., Logachev K.D. Heterotopic ossifications. General issues of orthopedics and traumatology. Edited by prof. Novachenko N.P., prof. Novozhilova D.A. M.: Medicine. 1967;496–515. (In Russian)].
2. Проскурова В.И., Костенко И.Н. О множественном прогрессирующем миозите (оссифицирующем). *Врачебное дело*. 1973;4:114–118. [Proskurova V.I., Kostenko I.N. About multiple progressive myositis (ossifying). *Medical business*. 1973;4:114–118. (In Russian)].
3. Kaplan F.S., Le Merrer M., Glaser D.L., Pignolo R.J., Goldsby R.E., Kitterman J.A. et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2008;22(1):191–205.
4. Olmsted E.A., Kaplan F.S., Shore E.M. Bone morphogenetic protein-4 regulation in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin. Orthop*. 2003;408:331–343.
5. Pignolo R.J., Shore E.M., Kaplan F.S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J. Rare Dis*. 2011;6:80.
6. Semonin O. et al. Identification of three novel mutations of the noggin gene in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Am. J. Med. Genet*. 2001;110(4):314–7.
7. Wortman R.L. Inflammatory Diseases on Muscle. *Textbook of Rheumatology*. Fourth edition 1993;II:1170.
8. Murray J., Favus M.D. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. *Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. First edition. 1990;267–269.
9. Kazakov V.M., Rudenko D.I., Stuchevskaya T.R., Kolynin V.O., Shuleshova N.V. Subacute Fibrosing Nodular Polymyositis: Nodular Variant of Polymyositis with Pronounced Contractures of «Woody» Firm Muscles and Painless Intramuscular Nodules: A case report. *Neurology Current Research*. 2018;1:1003.

Поступила 15.01.20
Принята к печати 28.04.20

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИПИДАКРИНА ПРИ ТУННЕЛЬНОЙ НЕВРОПАТИИ

Меркулов Ю.А.^{1,2}, Магомедова А.М.³, Гамбург А.М.³, Меркулова Д.М.^{3,4}

¹ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

²ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴Неврологический центр им. Б.М. Гехта, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

Представлено наблюдение пациентки 53 лет с туннельной невропатией (ТН) срединного нерва, у которой получен положительный эффект от применения антихолинэстеразного препарата ипидакрина. В представленном наблюдении через 4 нед. лечения отмечено уменьшение выраженности невропатического болевого синдрома, улучшение нейрофизиологических показателей и эмоционального состояния. Обсуждаются возможные механизмы действия ипидакрина при ТН.

Ключевые слова: невропатическая боль; депрессия; туннельный синдром запястного канала; ипидакрин.

Для цитирования: Меркулов Ю.А., Магомедова А.М., Гамбург А.М., Меркулова Д.М. Клинический опыт применения ипидакрина при туннельной невропатии. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):42–46 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-42-46.

Для корреспонденции: Меркулов Юрий Александрович — д.м.н., главный научный сотрудник центра; e-mail: 4181220@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют о сотрудничестве с ООО «Гриндекс Рус». Компания не принимала прямого участия в работе над текстом статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Меркулов Ю.А., e-mail: 4181220@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7684-9834>

Магомедова А.М., e-mail: chocolate05@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6181-1849>

Меркулова Д.М., e-mail: dinamer@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0368-683X>

CLINICAL PRACTICE OF IPIDACRINUM APPLICATION IN TUNNEL NEUROPATHY

Merkulov Yu.A.^{1,2}, Magomedova A.M.³, Gamburg A.M.³, Merkulova D.M.^{3,4}

¹Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

²Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

⁴B.M. Guekht Neurology Center, Central Clinical Hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russia

An observation of a 52-year-old patient with tunnel neuropathy (TN) of the median nerve with a positive effect achieved from the use of the anticholinesterase preparation ipidacrinum, is presented. In the observation, a decrease in the severity of neuropathic pain syndrome, an improvement in neurophysiological parameters and emotional state are noted after 4 weeks of treatment. Possible mechanisms of the effects of ipidacrinum application in TN are discussed.

Keywords: neuropathic pain; depression; carpal tunnel syndrome; ipidacrinum.

For citation: Merkulov Yu.A., Magomedova A.M., Gamburg A.M., Merkulova D.M. Clinical Practice of Ipidacrinum Application in Tunnel Neuropathy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(2):42–46 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-42-46.

For correspondence: Merkulov Yu.A. — e-mail: 4181220@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare cooperation with LLC Grindex Rus. The company did not participate directly in the work on the text of the article.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Merkulov Yu.A., e-mail: 4181220@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7684-9834>

Magomedova A.M., e-mail: chocolate05@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6181-1849>

Merkulova D.M., e-mail: dinamer@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0368-683X>

Введение. Туннельные невропатии (ТН), по данным различных авторов, составляют до 30–40% среди заболеваний периферической нервной системы [1–4]. При различных врожденных или приобретенных изменениях происходит сужение туннеля и возникает нервно-канальный конфликт с развитием очаговой демиелинизации на данном участке [5–7]. При ведении пациентов рекомендуется применение минимального количества препаратов с несколькими механизмами действия и простые амбулаторные схемы [8–13]. Обсуждается применение антихолинэстеразных препаратов (АХЭП), которые стимулируют регенераторный спраутинг, необходимый для образования «новых синапсов», восстановления нервно-мышечной передачи и улучшения проведения по нерву [14, 15]. Среди антихолинэстеразных средств, которые селективно и обратимо ингибируют ацетилхолинэстеразу, представлены препараты с преимущественно периферическим (неостигмин, пиридостигмин), центральным (галантамин, донепезил) и сочетанным (ипидакрин) действием [16]. Ипидакрин, благодаря оригинальному механизму действия, оказывает как периферическое, так и центральное влияние. Избирательная блокада калиевых каналов, а также активности ацетилхолинэстеразы способствует увеличению вхождения ионов кальция в пресинаптическую терминаль аксона. Это обеспечивает выход большего количества ацетилхолина в синаптическую щель, что облегчает передачу возбуждения в синапсе. За счет удлинения периода реполяризации пресинаптической мембраны ипидакрин способен блокировать эктопические очаги и эфapticкую передачу возбуждения, являющиеся причиной развития парестезий, крампи и других компонентов невропатического синдрома. Кроме того, ипидакрин приводит к умеренной блокаде натриевых каналов, что способствует анальгетическому, седативному эффекту и положительному воздействию на когнитивную сферу. [14, 17]. В РФ зарегистрирован ипидакрин (Ипигрикс[®], АО «Гриндекс», Латвия).

Приводим наше наблюдение. Пациентка С., 53 года, обратилась на консультацию в неврологический центр им. проф. Б.М. Гехта Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина» с жалобами на боли и онемение в кистях, больше в правой, усиливающиеся в ночное время, нарушающие сон. Со слов больной для облегчения неприятных ощущений в кистях она вынуждена была прибегать к «растиранию кистей», их «повторному встряхиванию», что приводило к незначительному кратковременному облегчению. При подробном расспросе больная указывала на широкий спектр других неприятных ощущений в кистях: «ползают мурашки», появляется чувство жара, периодически сменяющееся ощущением «затекания», отечности кисти, «пальцы становятся, как сардельки», плохо выполняют движения мелкой моторики (при вдевании нитки в иголку, шитье). Работает бухгалтером. Болезненное онемение в кистях затрудняет письмо, использование клавиатуры компьютера, мешает профессиональной

деятельности. При прицельном расспросе выявлялась эмоционально-стрессовая доминанта в быту.

Со слов пациентки указанные жалобы беспокоят ее около 2–3 лет. Начало заболевания ни с чем не связывает. Много раз обращалась за помощью к неврологу в поликлинику по месту жительства. Поставлен диагноз «остеохондроз шейного отдела позвоночника с вторичным корешковым синдромом». По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела позвоночника имелись признаки остеохондроза, деформирующего спондилеза шейного отдела позвоночника, протрузии дисков на уровне С5–С6 и С6–С7 до 2–3 мм. В качестве терапии использовала витамины группы В, антиоксиданты, нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе в составе мазей, массаж шейно-воротниковой зоны с неубедительным и кратковременным облегчением.

В течение последних 4–5 лет наблюдается у гинеколога по поводу патологического климакса. Получает ци-клим по 1 таб. 2 раза в день. За этот период прибавила в весе 8 кг. Тогда же стала отмечать подъемы артериального давления (АД) до 140–150/90 мм рт. ст. Наблюдается терапевтом по поводу гипертонической болезни I–II степени. Выявлен узел (2 мм) при УЗИ щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4) в норме. Консультирована эндокринологом. Рекомендовано динамическое наблюдение без медикаментозной терапии.

При осмотре: умеренные признаки метаболического синдрома: ожирение I степени (индекс массы тела — 31,2 кг/м²), перераспределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу. Лицо пастозно, особенно в области верхних и нижних век. Обращает на себя внимание эмоциональная лабильность, плаксивость.

Кисти пастозны, бледные, умеренный акроцианоз, незначительный дистальный гипергидроз. Объем движений в пальцах и лучезапястных суставах полный. Отмечается некоторая тугоподвижность пальцев из-за пастозности. Мышечная сила достаточная. Мышечных гипотрофий нет. Области тенара и гипотенара не изменены. Выявляется гипестезия, наиболее отчетливая в области I–II пальцев правой кисти. Сложные виды чувствительности не нарушены. При этом, пациентка подчеркивает интактность мизинцев. Положительные пробы Тинеля, Фалена справа.

Интенсивность боли в правой кисти по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 5 баллов, DN4 — 5 баллов, по опроснику PainDetect — 16 баллов. Уровни реактивной и личностной тревожности по шкале Спилберга (в адаптации Ю.Л. Ханина) — 33 и 48 баллов соответственно. Оценка по шкале депрессии Бека — 14 баллов. Индекс ограничения жизнедеятельности из-за боли (Pain Disability Index) — 20 баллов.

При электронейромиографии (ЭНМГ) верхних конечностей выявлено снижение амплитуды и скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорным волокнам правого срединного нерва в обла-

сти запястья. Диагностирован синдром запястного канала.

Больной назначена ночная иммобилизация разгружающим ортезом запястья с силиконовым вкладышем и курсовой прием витаминов группы В, препаратов тиоктовой кислоты в сочетании с препаратом Ипидакрин (ипидакрин), вводимым в/м по 15 мг в течение первой нед., с последующим переходом на пероральный прием по 20 мг 3 раза в день.

Через 4 нед. отмечена положительная динамика: уменьшились неприятные ощущения в кистях, стала спокойнее, оптимистична, уменьшилась вегетативная и эмоциональная лабильность. Со слов больной, легче стало выполнять профессиональные обязанности, улучшились взаимоотношения в семье. Похудела на 1,5 кг. За прошедший период не отмечались подъемы АД на фоновой терапии. Улучшился сон, хотя 1–2 пробуждения за ночь периодически отмечает. Уменьшился отек кистей. Движения в пальцах стали свободными. Кисти обычного цвета. Нет акроцианоза. Мышечная сила — 5 баллов, мышечных гипотрофий нет. Сохраняется болевая гипестезия в области тенара и I–II пальцев правой кисти. Сложные виды чувствительности не нарушены. Уровень боли снизился по ВАШ и DN4 до 2 баллов, по опроснику PainDetect — до 10 баллов. Реактивная и личностная тревожность на уровне 23 и 43 баллов соответственно. Оценка депрессии по шкале Бека — 8 баллов. Pain Disability Index также снизился до 8 баллов.

При контрольной ЭНМГ отмечено увеличение СРВ по сенсорным волокнам правого срединного нерва в области запястья до уровня нижней границы нормы.

Обсуждение. Представленное наблюдение иллюстрирует полученные нами ранее данные [18], показавшие эффективность ипидакрин в лечении туннельных невропатий.

В представленном наблюдении, а также у большинства наблюдавшихся нами пациентов отмечены повышенная тревожность и депрессия, что характерно для хронических болевых синдромов [18–21]. Тревожно-депрессивные расстройства усиливаются, если в течение длительного времени не удастся выяснить причину болевого синдрома [22], что в свою очередь снижает комплаенс пациентов. Повышение тревоги и депрессии способствует усилению болевого синдрома, формируя порочный круг из взаимно потенцирующих друг друга механизмов [9, 22, 23]. Известно, что у пациентов, страдающих от боли, депрессия встречается от 5 до 85% случаев. Вместе с тем частота встречаемости депрессии без боли составляет 5–10%. Тревога у пациентов в общей популяции без сопутствующего болевого синдрома встречается с частотой 12%, в то время как сочетание тревоги и депрессии у пациентов с хронической болью составляет 23% [23–26]. В представленном наблюдении у пациентки ошибочно связывались жалобы на онемение в правой руке с изменениями в шейном отделе позвоночника по данным МРТ, что было типично для наблюдавшихся нами пациентов и могло служить развитию эмоциональных нарушений.

Центральной сенситизацией, вероятно, объясняется отсутствие четкой «студенческой» локализации невропатического синдрома, соответствующего конкретной зоне иннервации компримированного нерва [27]. Как в представленном наблюдении, так и более чем у половины (64%) обследованных нами ранее больных с ТН отмечалось онемение, выходящее за зоны иннервации конкретного нерва. Еще в наблюдениях S.K. Gupta и соавт. было отмечено, что более половины пациентов с ТН предъявляют жалобы на онемение в пальцах вне зоны иннервации пораженного нерва [28]. Наиболее часто пациенты сообщают об онемении всей кисти, что уводит докторов от верного диагноза, приводя к назначению необоснованных исследований и нередко к неадекватному лечению.

В настоящее время используются разнообразные методы лечения ТН, которые базируются на особенностях патогенеза данного заболевания. Наиболее эффективным нелекарственным методом лечения компрессионных невропатий является снижение нагрузки с иммобилизацией конечности в месте повреждения [29–31]. Значительные положительные результаты получены при использовании хирургических методов декомпрессии нервов при ТН [32], однако авторы подчеркивают, что хирургический подход целесообразен только в случае неэффективности консервативного лечения и/или выраженности неврологического дефицита. Для консервативной терапии легких и умеренных проявлений ТН обсуждаются препараты тиоктовой кислоты и витамины группы В, которые способствуют восстановлению нервных волокон [10].

На протяжении десятилетий в неврологической практике при ТН применялся АХЭП неостигмин (торговое название Прозерин). Блокирование холинэстеразы в значительной степени и последующая «бомбардировка» постсинаптической мембраны ацетилхолином приводили к нежелательным явлениям: фасцикуляциям, крампи, формированию мышечных контрактур. Наиболее ярко это проявлялось при лечении невропатии лицевого нерва [33]. Между тем ипидакрин, также являясь представителем АХЭП, как известно, обладает многофункциональным механизмом действия с эффектом нейропластичности. Благодаря его мягкому действию повышается концентрация ацетилхолина вблизи пресинаптической мембраны и вследствие избирательной блокады калиевых каналов мембраны нервов обеспечивается выход ацетилхолина в синаптическую щель. Это способствует улучшению проведения импульса по нерву, формированию реиннервации, регенерации нервов, активации спраунтинга. Побочные действия ипидакрин по сравнению с неостигмином выражены незначительно и, как правило, не препятствуют применению препарата: незначительное повышение тонуса гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, бронхов и миометрия, урежение частоты сердечных сокращений, усиление секреции слюнных желез.

Можно предположить, что полученная положительная динамика невропатического синдрома спо-

способствовала уменьшению депрессии у нашей пациентки, коморбидной хронической боли, а также отчетливому улучшению качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Частная неврология. Москва: МИА. 2006. [Yakhno N.N., Parfenov V.A. Chastnaya neurologiya. Moskva: MIA. 2006. (In Russian)].
2. Меркулов Ю.А., Данилов А.Б., Меркулова Д.М. Компрессионные невропатии. Новые подходы к терапии. *Лечение заболеваний нервной системы.* 2009;2(2):25–31. [Merkulov Yu.A., Danilov A.B., Merkulova D.M. Compressive neuropathies. New approaches to therapy. *Lechenie zabolevaniy nervnoi sistemy.* 2009;2(2):25–31. (In Russian)].
3. Кипервас И.П. Туннельные синдромы. М: Ньюдиамед. 2010:17. [Kipervas I.P. Tunnel'nye sindromy. M: N'yudiamed. 2010:17. (In Russian)].
4. Баринов А.Н. Комплексное лечение тоннельных невропатий тазового пояса при патологии поясничного отдела позвоночника. *Лечащий врач.* 2013;7:87–92. [Barinov A.N. Complex treatment of tunnel neuropathy of pelvic belt with pathology of the lumbar division of the spine. *Lechashchii vrach.* 2013;7:87–92. (In Russian)]. <https://www.lvrach.ru/2013/07/15435761/>.
5. Аль-Замиль М.Х. Карпальный синдром. *Клиническая неврология.* 2008;1:41–45. [Al'-Zamil' M.Kh. Karpal'nyi sindrom. *Klinicheskaya neurologiya.* 2008;1:41–45. (In Russian)]. https://elibrary.ru/download/elibrary_13759213_37501199.pdf.
6. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС. 2014. [Danilov A.B., Danilov Al.B. Upravlenie bol'yu. Biopsichosotsial'nyi podkhod. M.: AMM PRESS. 2014. (In Russian)].
7. Строкос И.А., Головачева В.А., Бранд П.Я. Прегабалин в лечении болевых синдромов. *Медицинский совет.* 2013;4:69–73. [Strokov I.A., Golovacheva V.A., Brand P.Ja. Pregabalin v lechenii bolevykh sindromov. *Medicinskij sovet.* 2013;4:69–73. (In Russian)].
8. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Захарова Н.В., Болдуева С.А., Барбараш О.Л., Гарганеева Н.П., Дошицин В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Мамедов М.Н.О., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К., Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(6):5–56. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Zaharova N.V., Boldueva S.A., Barbarash O.L., Garganeeva N.P., Doshhichin V.L., Drapkina O.M., Dudinskaja E.N., Kotovsckaja Ju.V., Lila A.M., Mamedov M.N.O., Mardanov B.U., Miller O.N., Petrova M.M., Pozdnjakov Ju.M., Runihina N.K., Sajganov S.A., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Urinskij A.M., Shal'nova S.A. Komorbidnaja patologija v klinicheskoy praktike. Klinicheskie rekomendacii. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2017;16(6):5–56. (In Russian)].
9. Кадырова Л.Р., Акарачкава Е.С., Керимова К.С., Котова О.В., Лебедева Д.И., Орлова А.С., Ткачев А.М., Травникова Е.В., Царева Е.В. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью. *РМЖ.* 2018;7:28–32. [Kadyrova L.R., Akarachkova E.S., Kerimova K.S., Kotova O.V., Lebedeva D.I., Orlova A.S., Tkachev A.M., Travnikova E.V., Careva E.V. Mul'tidisciplinarnyj podhod k pacijentu s hronicheskoy bol'ju. *RMZh.* 2018;7:28–32. (In Russian)].
10. Мозолевский Ю.В., Баринов А.Н. Комплексное лечение тоннельных невропатий нижних конечностей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013; (4):10–20. [Mozolevsky Yu.V., Barinov A.N. Combination treatment for tunnel neuropathies of the lower extremities. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2013;(4):10–20. (In Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2449>.
11. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Казаков А.Ю. Применение альфа-липоевой кислоты при заболеваниях нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(10), 131–135. [Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Kazakov A.Y. Alpha-lipoic Acid in Treatment of Nervous System Diseases. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im S.S. Korsakova.* 2014;114(10):131–135. (In Russian)].
12. Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний. *РМЖ.* 2014;22(13):960–965. [Shavlovskaja O.A. Tioktovaja kislota: antioksidantnaja terapija neurologicheskikh zabolevanij. *RMZh.* 2014;22(13):960–965. (In Russian)].
13. Строкос И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота — основное фармакологическое лечение диабетической полинейропатии в стационаре и поликлинике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(3):50–55. [Strokov I.A., Phokina A.S. α -Lipoic acid as the main pharmacological drug for in- and outpatient treatment of diabetic polyneuropathy. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im S.S. Korsakova.* 2017;117(3):50–55. (In Russian)]. doi:10.17116/jnevro20171173150-55.
14. Катунина Е.А., Аванесова О.В., Пестовская О.Р., Абдрахманова Е.К., Бездолный Ю.Н. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы. *Фарматека.* 2009;189(15):66–69. [Katunina E.A., Avanesova O.V., Pestovskaya O.R., Abdrakhmanova E.K., Bezdol'nyi Ju.N. Use of acetylcholine esterase inhibitors in the treatment of peripheral nervous system diseases. *Farmateka.* 2009;189(15):66–69. (In Russian)]. <https://lib.medvestnik.ru/articles/Primenenie-ingibitorov-acetilholinesterazy-pri-lechenii-zabolevanii-perifericheskoi-nervnoi-sistemy.html>.
15. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(3):25–30. [Zhivolupov S.A., Samartsev I.N. Central mechanisms of therapeutic effectiveness of neuromidin in the treatment of peripheral nerve lesions. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010;110(3):25–30. (In Russian)]. <https://mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/3/downloads/ru/031997-7298201035>.
16. Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю., Маркин С.П., Самарцев И.Н., Санадзе А.Г., Строкос И.А. Нейромидин в клинической практике. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ООО Медицинское информационное агентство. 2016;56. [Damulin I.V., Zhivolupov S.A., Zaitsev O.S., Maksimova M.Yu., Markin S.P., Samartsev I.N., Sanadze A.G., Strokov I.A. Neiomidin v klinicheskoy praktike. 2-e izd., pererabotannoe i dopolnennoe. M.: ООО Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2016;56. (In Russian)].
17. Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Клинико-электронейромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(9):9–17. [Avakyan G.N., Avakyan G.G. A clinical-electroneuromyographic study of the efficacy of ipidacrine in patients with mononeuropathies. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(9):9–17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151159117-22>.
18. Магомедова А.М., Меркулов Ю.А., Биглова А.Н., Смоленцева К.В., Меркулова Д.М. Пациент с онемением в руках на амбулаторном приеме невролога: стартые предрасудки,

- новые стратегии дифференциальной диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):16–23. [Magomedova A.M., Merkulov Yu.A., Biglova A.N., Smolentseva K.V., Merkulova D.M. An outpatient with hand numbness: old prejudices, new strategies of differential diagnosis and treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3):16–23. (In Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201911903116.
19. Гурьева И.В., Давыдов О.С. Невропатическая боль при сахарном диабете: причины, диагностика и обзор международных рекомендаций и алгоритмов лечения. *Consilium medicum*. 2013;15(4):14–20. [Gur'eva I.V., Davydov O.S. Nevropaticheskaja bol' pri saharnom diabete: prichiny, diagnostika i obzor mezhdunarodnyh rekomendacij i algoritmov lechenija. *Consilium medicum*. 2013;15(4):14–20. (In Russian)].
20. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М., Черноволленко Е.П. Хроническая боль и депрессия. *Лекарственный вестник*. 2016;10(1):3–10. [Barulin A.E., Kurushina O.V., Kalinchenko B.M., Chernovolenko E.P. Hronicheskaja bol' i depressija. *Lekarstvennyj vestnik*. 2016;10(1):3–10. (In Russian)].
21. Табеева Г.Р. Коморбидность хронической боли и депрессии у неврологических больных. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(3):4–12. [Tabeeva G.R. Komorbidnost' hronicheskoy boli i depressii u nevrologicheskikh bol'nyh. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. 2013;(3):4–12. (In Russian)].
22. Agüera L., Failde I., Cervilla J.A., Díaz-Fernández P., Mico J.A. Medically unexplained pain complaints are associated with underlying unrecognized mood disorders in primary care. *BMC Fam. Pract.* 2010;11:17. doi:10.1186/1471-2296-11-17.
23. Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110–117. [Kukushkin M.L. Mehanizmy razvitija hronicheskoy boli. Podhody k profilaktike i lecheniju. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110–117. (In Russian)].
24. Корешкина М.И. Невропатическая боль. Проблемы и решения. *Нервные болезни*. 2016;4:3–37. [Korshkina M.I. Nevropaticheskaja bol'. Problemy i reshenija. *Nervnye bolezni*. 2016;4:3–37. (In Russian)].
25. Bair M.J., Wu J., Damush T.M., Sutherland J.M., Kroenke K. Association of depression and anxiety alone and in combination with chronic musculoskeletal pain in primary care patients. *Psychosom. Med.* 2008;70(8):890–897. doi:10.1097/PSY.0b013e318185c510.
26. Williams D.A. The importance of psychological assessment in chronic pain. *Curr. Opin. Urol.* 2013;23(6):554–559. doi:10.1097/MOU.0b013e3283652af1.
27. Данилов А.Б., Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС. 2014. [Danilov A.B., Danilov A.B. Upravlenie bol'ju. Biopsihosocial'nyj podhod. M.: AMM PRESS. 2014. (In Russian)].
28. Gupta S.K., Benstead T.J. Symptoms experienced by patients with carpal tunnel syndrome. *Can. J. Neurol. Sci.* 1997;24(4):338–342. doi:10.1017/s0317167100033023.
29. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of Carpal Tunnel Syndrome. Evidence-Based Clinical Practice Guideline. www.aaos.org/ctsguideline. Published February 29, 2016.
30. Huisstede B.M., Fridén J., Coert J.H., Hoogvliet P., European HANDGUIDE Group. Carpal tunnel syndrome: hand surgeons, hand therapists, and physical medicine and rehabilitation physicians agree on a multidisciplinary treatment guideline — results from the European HANDGUIDE Study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2014;95:2253–2263.
31. Caliendo P., La Torre G., Padua R., Giannini F., Padua L. Treatment for ulnar neuropathy at the elbow. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;11:6839. DOI: 10.1002/14651858.CD006839.pub4.
32. Гильвег А.С., Парфенов В.А., Евзиков Г.Ю. Вопросы диагностики и лечения синдрома запястного канала. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):46–51. [Gilverg A.S., Parfenov V.A., Evzikov G.Y. Questions of diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019;11(2):46–51. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-46-51>.
33. Шаров М.Н., Степанченко О.А., Суслина З.А. Современный опыт применения антихолинэстеразных препаратов в неврологии. *Лечащий врач*. 2008;5:91–94. [Sharov M.N., Stepanchenko O.A., Suslina Z.A. Sovremennyyi opyt primeneniya antikholinesteraznykh preparatov v nevrologii. *Lechashchii vrach*. 2008;5:91–94. (In Russian)]. <http://amp.lvrach.ru/2008/05/5161513>.

ИПИГРИКС®

Ипидакрин



Ощути себя!

Ингибитор холинэстеразы центрального и периферического действия*

- Восстанавливает нервно-мышечную проводимость
- Уменьшает двигательные и чувствительные нарушения
- Улучшает когнитивные функции

Разные формы выпуска и дозировки для выбора оптимального режима терапии



*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ипигрикс®
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Регистрационный номер: Ипигрикс®,
таблетки - ЛП - 003191 от 11.09.2015, раствор - ЛП - 003204 от 16.09.2015

ООО "Гриндекс Рус",
117556, Москва, Варшавское шоссе, д. 74, к. 3, 5 этаж
Тел.: +7 (495) 771-65-05, www.grindex.ru

Grindex

КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА: ВОЗМОЖНОСТИ ИНФУЗИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Яковлев А.Ю.¹, Белоус М.С.¹, Рябикова М.А.², Яковлева А.Н.²

¹ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13», Нижний Новгород, Россия

Цель исследования — оценить влияние инфузионной терапии на послеоперационную жировую глобулемию и когнитивную дисфункцию у пациентов после эндопротезирования тазобедренных суставов. **Материал и методы.** В I группе пациенты получали периоперационную терапию 0,9% раствором NaCl, а во II группе во время операции — Стерофундин iso и препарат модифицированного желатина Гелофузин, а после операции — Ремаксол. **Результаты.** Во II группе количество эмболоопасных глобул через 2 ч после операции было ниже на 51,4% с последующим более быстрым по сравнению с I группой снижением. Через 3 сут после операции во II группе сумма баллов по шкале MMSE была выше, максимальна в доменах, отвечающих за память и речь. На 15-е сутки количество пациентов без когнитивной дисфункции было почти в 2 раза больше. На 30-е сутки отсутствовали пациенты с выраженными когнитивными нарушениями (20–23 баллов), во II группе они составляли 11,3%. **Обсуждение.** Эмульгирующее действие препаратов привело к снижению эмболического церебрального повреждения жировыми глобулами, превышающими размеры форменных элементов крови. Это может быть связано с сорбцией свободных жирных кислот модифицированным желатином и восстановлением их утилизации. **Заключение.** Выявлена корреляционная связь между появлением в кровотоке крупных жировых глобул и развитием когнитивной дисфункции. Применение Гелофузина, Стерофундина изотонического и Ремаксала снижает выраженность жировой глобулемии и когнитивной дисфункции.

Ключевые слова: протезирование тазобедренного сустава; когнитивная дисфункция; жировая эмболия; Гелофузин; Стерофундин изотонический; Ремаксол.

Для цитирования: Яковлев А.Ю., Белоус М.С., Рябикова М.А., Яковлева А.Н. Когнитивная дисфункция после протезирования тазобедренного сустава: возможности инфузионной профилактики. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):48–55. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-48-55.

Для корреспонденции: Яковлев А.Ю. — e-mail: aritnnru@list.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Яковлев А.Ю., e-mail: aritnnru@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-616-5711>

Белоус М.С., e-mail: belousem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1869-6144>

Рябикова М.А., e-mail: Rahabilitation@hosp13.nnov.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5416-9173>

Яковлева А.Н., e-mail: aritnnru@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3982-2787>

COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER HIP REPLACEMENT: OPPORTUNITIES FOR INFUSION PREVENTION

Yakovlev A.Yu.¹, Belous M.S.¹, Ryabikova M.A.², Yakovleva A.N.²

¹GBUZ NO «Nizhny Novgorod regional clinical hospital. N.A. Semashko», Nizhny Novgorod, Russia

²GBUZ NO «City clinical hospital No. 13», Nizhny Novgorod, Russia

The aim of the study was to evaluate the effect of infusion therapy on postoperative fat globulemia and cognitive dysfunction in patients after hip replacement. **Material and methods.** In group I, patients received perioperative therapy with 0.9% NaCl solution, and in group II, during the operation — Sterofundin iso and a modified gelatin preparation Gelofuzin, and after the operation — Remaxol. **Results.** In group II, the number of embolus globules 2 hours after surgery was lower by 51.4%, followed by a faster decrease compared to group I. 3 days after the operation, the MMSE score in group II was higher than in the domains responsible for memory and speech. On day 15, the number of patients without cognitive dysfunction was almost 2 times higher. On day 30, there were no patients with severe cognitive impairment (20–23 points), in group II they were 11.3%. **Discussion.** The emulsifying effect of the drugs led to a decrease in embolic cerebral damage by fat globules that exceed the size of the shaped blood elements. This may be due to sorption of free fatty acids by modified gelatin and recovery of their utilization. **Conclusions.** A correlation was found between the appearance of large fat globules in the bloodstream and the development of cognitive dysfunction. Application Gelofuzin, Sterofundin iso and Remaxol reduces the severity of fat globules and cognitive dysfunction.

Key words: hip replacement; cognitive dysfunction; fat embolism; Gelofuzin; Sterofundin isotonic; Remaxol.

For citation: Yakovlev A.Yu., Belous M.S., Ryabikova M.A., Yakovleva A.N. Cognitive Dysfunction After Hip Replacement: Opportunities for Infusion Prevention. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(2):48–55 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-48-55

For correspondence: Yakovlev A.Yu. — e-mail: aritnnru@list.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Yakovlev A. Yu., e-mail: aritnru@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-616-5711>

Belous M.S., e-mail: belousem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1869-6144>

Ryabikova M.A., e-mail: Rahabilitation@hosp13.nnov.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5416-9173>

Yakovleva A.N., e-mail: aritnru@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3982-2787>

Received 14.04.20

Accepted 19.05.20

Введение. В ближайшие годы следует ожидать роста операций первичного эндопротезирования тазобедренного сустава, поскольку их количество не в полном объеме удовлетворяет существующей потребности населения [15]. Частота развития послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у данной группы пациентов может достигать 44–55% [8, 14]. Причина развития ПОКД до сих пор остается предметом споров и актуальным вопросом неврологии, анестезиологии и интенсивной терапии [1, 11, 18]. К немодифицированным факторам развития ПОКД после протезирования крупных суставов относят возраст пациента, наличие когнитивного дефицита до операции, деменции, сопутствующей патологии, особенности оперативного вмешательства и генетических факторов. Модифицированные факторы развития ПОКД включают в себя наличие болевого синдрома до и после операции, дискомфорт, связанный с проведением инвазивных манипуляций, аппаратным мониторингом, инфекционные осложнения, длительную неподвижность и метаболические нарушения. Безусловный вклад в развитие ПОКД у пациентов после эндопротезирования вносит микроэмболизация сосудов головного мозга жировыми глобулами, что обуславливает развитие церебральной формы жировой эмболии (ЖЭ) [4, 6, 9, 13]. Одним из лабораторных критериев развития ЖЭ остается нарастание жировой глобулемии перед клинической манифестацией [7]. Нейропсихологической шкалы, специфичной для оценки церебральной формы ЖЭ, так же как и для ПОКД, на сегодняшний день нет. Все шкалы носят вариативный характер, а результаты трактуются на основании уже существующих данных по другим неврологическим нозологиям с преобладающими когнитивными нарушениями [5]. Все лечебные мероприятия направлены на симптоматическое лечение ЖЭ в рамках интенсивной терапии [2, 10, 12]. Клиническому исследованию ранее предшествовала экспериментальная часть, которая показала наличие эмульгирующего действия ряда кровезаменителей на жировые глобулы в крови травматологических больных [17].

Цель исследования — оценить влияние инфузионной терапии на послеоперационную жировую глобулемию и когнитивную дисфункцию у пациентов после эндопротезирования тазобедренных суставов.

Материал и методы. Работа выполнена на базе областного травматологического и городского реабилитационного центров г. Нижнего Новгорода в пе-

риод с 2016 по 2019 г. В проспективное рандомизированное исследование включено 300 пациентов (96 мужчин и 204 женщины) с эндопротезированием тазобедренных суставов по поводу идиопатического коксартроза 4-й степени. Средняя продолжительность операции составила $79 \pm 14,5$ мин. Рандомизация производилась с помощью генератора случайных чисел. Анестезиологическое пособие выполнялось с помощью комбинированной эпидуральной анестезии с внутривенной седацией в обеих группах. Перед началом эпидуральной анестезии внутривенно вводилась нагрузочная доза 200–300 мл кристаллоидных препаратов в зависимости от группы, либо 0,9% раствор NaCl, либо препарата Стерофундин iso. Эпидуральную анестезию проводили на уровне поясничных сегментов L2-L3-L4 с помощью набора Perifix (B Braun). После катетеризации эпидурального пространства и отрицательной аспирационной пробы вводилась тест-доза — от 4 до 8 мл 0,5% раствора левобупивакаина (20–40 мг). Затем через 3 мин при отсутствии признаков системного токсического действия местных анестетиков вводилась основная доза 16–20 мл 0,5% раствора левобупивакаина (80–100 мг). Перед введением основной дозы местного анестетика начинали внутривенную седацию раствором тиопентала натрия в дозировке 1–2 мг/кг/ч. По окончании операции эпидуральное обезболивание продолжали 0,2% раствором левобупивакаина через инфузомат со скоростью 5–10 мл/ч в течение первых суток, исходя из субъективного уровня боли у пациента. Достижение стабильного значения оценки болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале как «слабая» в обеих группах пациентов позволило проводить раннюю активизацию после операции за исключением случаев развития острого послеоперационного делирия.

В зависимости от использованной схемы инфузионной терапии были сформированы две группы пациентов. Контрольная группа (I группа) включала 150 пациентов, получивших периоперационную инфузионную терапию 0,9% раствором NaCl. Основная группа (II группа) включала 150 пациентов и формировалась по принципу копия-пара по половому признаку. В составе интраоперационной инфузионной терапии эти пациенты получали препарат Стерофундин iso и препарат модифицированного желатина Гелофузин в объеме 500 мл, а в первые послеоперационные сутки — препарат Ремаксол в дозе 800 мл. Интраоперационная инфузия Гелофу-

Сравнительная характеристика исследуемых групп

Показатель	Значения показателей, М ± σ		p (между группами)
	1	2	
Количество больных в группе	150	150	–
Возраст	56,4 ± 12,67	58,8 ± 12,42	0,976
Мужчины, %	48 (32,0%)	48 (32,0%)	1,000
Женщины, %	102 (68,0%)	102 (68,0%)	
Продолжительность операции, мин	78 ± 14	80 ± 15	0,989
Объем кровопотери (интраоперационной), мл	554,5 ± 158,3	580,4 ± 185,2	0,973
Объем кровопотери (в отделении реанимации), мл	442 ± 126,3	513 ± 135,3	0,874
Объем периоперационной инфузии, мл	2109 ± 605	2052 ± 662	0,967
Оценка болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале через сутки после операции, баллы	2,34 ± 0,65	2,22 ± 0,59	0,851

Table 1

Comparative characteristics of the groups under study

Indices	Values, M ± σ		p (between groups)
	1	2	
A number of patients in a group	150	150	–
Age	56,4 ± 12,67	58,8 ± 12,42	0,976
Men, %	48 (32,0%)	48 (32,0%)	1,000
Women, %	102 (68,0%)	102 (68,0%)	
Operation time, min	78 ± 14	80 ± 15	0,989
Extent of blood loss (peroperative), ml	554,5 ± 158,3	580,4 ± 185,2	0,973
Extent of blood loss (in resuscitation unit), ml	442 ± 126,3	513 ± 135,3	0,874
Extent of peroperative infusion, ml	2109 ± 605	2052 ± 662	0,967
Assessment of pain syndrome on a visual analogue scale a day after surgery, points	2,34 ± 0,65	2,22 ± 0,59	0,851

зина начиналась с момента начала операции. Объем инфузионной терапии рассчитывался на основании рекомендаций по периоперационному ведению пациентов и объективных данных о кровопотере [3]. Сравнительная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

В венозной крови с помощью аппарата ОПТИ ССА TS (ОПТИ Medical) анализировались показатели водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния: до операции; через 2 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после операции. Жировую глобулемию оценивали по разработанной методике с подсчетом всех жировых глобул размером 1–7 мкм, более 8 и 50 мкм [27].

Когнитивный статус по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) оценивали в первый раз через 72 ч после операции, а затем после начала реабилитации. Предоперационная когнитивная дисфункция не оценивалась по причине возможного привыкания пациентов к нейропсихологическим тестам. В отделение реабилитации пациенты после операции госпитализировались на 15-е и 30-е сутки, исходя из этого группы пациентов были поделены на 2 подгруппы. В IA и ПА подгруппе находились пациенты, попавшие на 15-е сутки, а в IB и ПБ подгруппе — на 30-е сутки после операции. Отсутствию когнитивных нарушений соответствовало суммарное значение 28–30 баллов по шкале MMSE, умеренным когнитивным нарушениям — 24–27 баллов, деменции легкой степени выраженности — 20–23 балла, деменции умеренной степени выраженности — 11–19 баллов. По шкале Mini-Cog когнитивный статус

оценивали на одноименных этапах, причем отсутствие когнитивных нарушений регистрировалось при 5 баллах, при сумме в 4 балла регистрировались умеренные нарушения, а при сумме 3 балла и менее регистрировалась деменция.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и GNU PSPP Statistic 1.2.0. Все данные были проверены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. В случае соответствия нормальному распределению данные выражались в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (σ), в случае отличия от нормального распределения — в виде медианы (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиль). При сравнении в статистическом анализе взаимосвязи между двумя переменными в факторной таблице использовали критерий χ^2 или точный тест Фишера, для анализа данных с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента, в случае неравенства дисперсий был дополнительно рассчитан критерий Левена, для анализа данных с ненормальным распределением — критерий Вилкоксона. Для анализа уровня когнитивных нарушений в исследуемых группах проводилось построение таблиц сопряженности с последующей проверкой нулевой гипотезы с помощью точного критерия Фишера. Если частота признака хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот была меньше 5 или если частоты были от 5 до 10, использовался критерий χ^2 с поправкой

Йетса. При количестве абсолютных частот более 10 использовался критерий χ^2 по Пирсону. Статистическую разницу считали достоверной при $p \leq 0,05$. Для анализа взаимосвязи между количественными и качественными признаками использовался непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена, для анализа ассоциации между количественными признаками — анализ Пирсона. Оценивалось наличие и сила статистической связи.

Результаты. Через 2 ч после операции у пациентов контрольной группы отмечался значимый подъем уровня анионов хлора по сравнению с основной группой ($p = 0,044$), который сохранялся в динамике до конца первых послеоперационных суток ($p = 0,039$). Результаты представлены на рис. 1.

Изменения концентрации ионов натрия и ионизированного кальция не имели достаточной статистической значимости ($p = 0,11$ и $p = 0,09$ соответственно).

Через сутки после операции концентрация гидрокарбонат аниона в основной группе была достоверно выше, чем в группе сравнения ($p = 0,036$). Изменения уровня калия не имели выраженной статистической значимости в обеих группах.

Динамика изменений жировых глобул в крови у пациентов обеих групп представлена в табл. 2.

У пациентов исследуемых групп количественный состав жировых глобул различался. В группе, получавшей во время операции раствор Стерофундина iso и Гелофузина, количество глобул размером более 8 мкм в диаметре через 2 ч после операции было ниже на 51,4% по сравнению с группой контроля ($p = 0,037$), но при этом количество жировых глобул от 1–7 мкм было статистически значимо выше на 25,3% ($p = 0,035$). Таким образом, подтверждаются данные, ранее полученные в экспериментах *in vitro*, по эмульгирующему эффекту препаратов Стерофун-

дин iso и Гелофузин на жировые глобулы [23, 24]. Количество жировых глобул размером ≥ 50 мкм, как более опасных для эмболизации артериальной части микроциркуляторного русла, прогрессивно снижалось на протяжении послеоперационного наблюдения. К исходу третьих суток единичные жировые глобулы размером ≥ 50 мкм в препарате определялись только у 5 из 150 пациентов, составивших основную группу. Также отмечено снижение количества жировых глобул ≥ 8 мкм, опасных для блокировки кровотока в капиллярах микроциркуляции. Уменьшение системной циркуляции артерио- и капилляроопасных глобул происходило на фоне высоких значений жировых глобул размером 1–7 мкм, что свидетельствовало о поддержании эмульгирующего потенциала крови, несмотря на то, что инфузионная профилактика продолжалась только в течении первых 24 ч после операции.

Оценка когнитивной функции до 3-х суток после операции не проводилась по причине возможных недостоверных результатов, но в группе контроля в 3 случаях зафиксировано развитие послеоперационного делирия во время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Послеоперационный делирий проявился потерей ориентации в пространстве и времени, выраженной эмоциональной лабильностью и случаями аффективных вспышек. Регресс данного состояния произошел к началу 4-х суток после операции. Следует отметить, что у пациентов с делирием через 2 ч после операции количество жировых глобул размером > 50 мкм составило от 12 до 19 в препарате. Результаты распределения доменов когнитивных функций у пациентов исследуемых групп по шкале MMSE представлены на рис. 2.

У пациентов контрольной группы, получавших раствор 0,9% NaCl, сумма баллов была достоверно

Рис. 1. Периоперационная динамика изменений бикарбонат и хлор аниона
Примечание: * статистическая значимость ($p < 0,05$) между группами пациентов на одинаковых этапах исследования.

Fig. 1. Perioperative dynamics of changes in bicarbonate and chlorine anion
Note: * statistical significance ($p < 0,05$) between groups of patients at the same stages of the study.

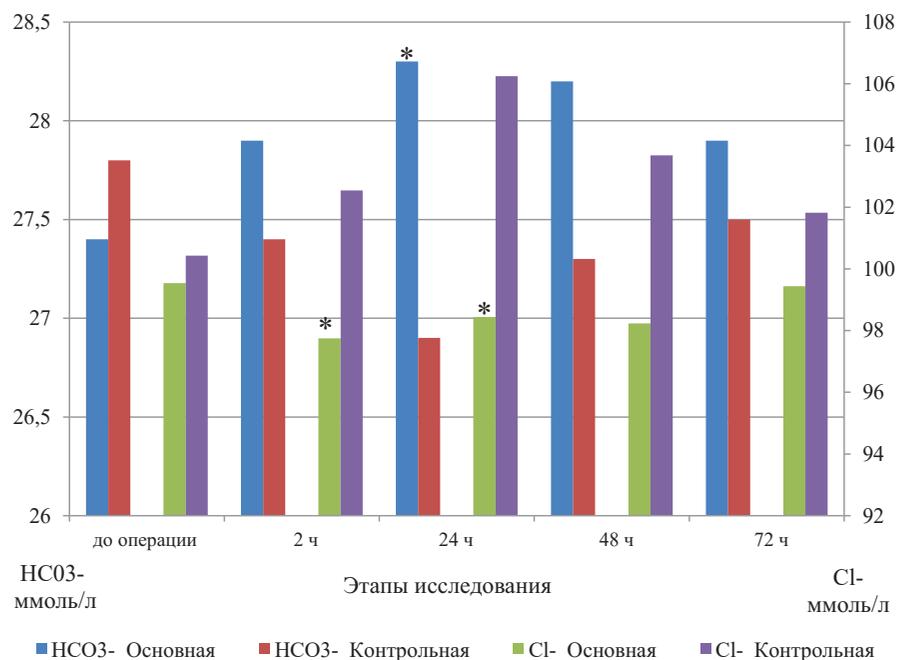


Таблица 2

Послеоперационная динамика изменения уровня жировых глобул

Количество жировых глобул, шт., $M \pm \sigma$	Группа пациентов	Значение показателей на этапах исследования после операции			
		2 ч	24 ч	48 ч	72 ч
> 50 мкм	Основная	4,3 ± 1,1*	2,4 ± 0,6*#	1,3 ± 0,3*#	0,1 ± 0,03*#
	Контрольная	7,5 ± 1,5	6,9 ± 1,3	5,7 ± 1,1	4,5 ± 0,8#
≥ 8 мкм	Основная	21,2 ± 4,2*	12,1 ± 3,5*#	6,8 ± 1,5*#	1,7 ± 0,4*#
	Контрольная	31,1 ± 8,5	28,2 ± 7,3	25,4 ± 5,5	21,5 ± 5,4
1–7 мкм	Основная	61,4 ± 4,2*	69,2 ± 6,8*	60,3 ± 6,3*#	55,1 ± 5,2*#
	Контрольная	49,0 ± 5,5	54,1 ± 6,3	50,4 ± 5,7	46,3 ± 4,8

Примечание: * статистическая значимость ($p < 0,05$) между группами пациентов, # статистическая значимость в группе относительно интервалов по времени ($p < 0,05$).

Table 2

Postoperative dynamics of changes in the level of globules of fat

Number of globules of fat, items, $M \pm \sigma$	Group of patients	The value of the indicators at the stages of the study after surgery			
		2 h	24 h	48 h	72 h
> 50 mu	Index	4,3 ± 1,1*	2,4 ± 0,6*#	1,3 ± 0,3*#	0,1 ± 0,03*#
	Control	7,5 ± 1,5	6,9 ± 1,3	5,7 ± 1,1	4,5 ± 0,8#
≥ 8 mu	Index	21,2 ± 4,2*	12,1 ± 3,5*#	6,8 ± 1,5*#	1,7 ± 0,4*#
	Control	31,1 ± 8,5	28,2 ± 7,3	25,4 ± 5,5	21,5 ± 5,4
1–7 mu	Index	61,4 ± 4,2*	69,2 ± 6,8*	60,3 ± 6,3*#	55,1 ± 5,2*#
	Control	49,0 ± 5,5	54,1 ± 6,3	50,4 ± 5,7	46,3 ± 4,8

Note: * statistical significance ($p < 0,05$) between groups of patients, # statistical significance in the group, relative to time intervals ($p < 0,05$)

ниже, чем в основной группе (21,5 и 26,1 соответственно, $p = 0,035$), а максимальные различия были зафиксированы в доменах, отвечающих за память и речь. Дальнейшее исследование когнитивной функции продолжалось при поступлении в городской реабилитационный центр. Данные были распределены с учетом уровня когнитивной дисфункции и представлены в табл. 3, 4.

В группе пациентов, получавших модифицированную схему инфузионной терапии, количество пациентов без когнитивной дисфункции (28–30 баллов) на 15-е сутки после операции было почти в 2 раза

больше, чем в контрольной группе (33 против 16), уровень достоверности $< 0,05$. На 30-е сутки в основной группе отсутствовали пациенты с выраженными когнитивными нарушениями (20–23 баллов), в отличие от группы контроля, где их относительная величина достигала 11,3% от общего количества пациентов, межгрупповая статистическая значимость — меньше 0,05. Пациенты с умеренной когнитивной дисфункцией (24–27 баллов по шкале MMSE) составили основу в обеих группах — $p = 0,34$. Оценка когнитивной дисфункции совпадала при использовании как шкалы MMSE, так и Mini-Cog, что по-

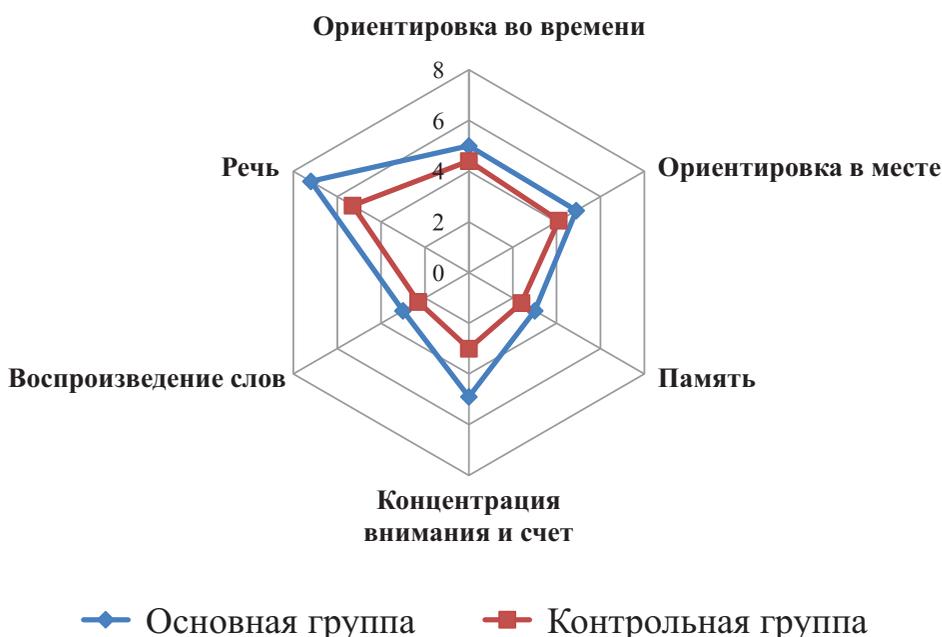


Рис. 2. Распределение баллов по шкале MMSE у пациентов исследуемой группы на 3-и сутки после операции

Fig. 2. The distribution of points on the MMSE scale in patients of the group under study on the third day after surgery

Таблица 3

Распределение пациентов по уровню когнитивной дисфункции на 15-е и 30-е сутки по шкале MMSE

Уровень когнитивной дисфункции, сумма баллов, количество пациентов (абсолютное/общее)		Сутки после операции			
		15-е		30-е	
Mini Mental State Examination (MMSE)	Группы пациентов	1А	2А	1Б	2Б
	28–30	16/75	33/75	23/75	43/75
	24–27	41/75	35/75	44/75	32/75
	20–23	18/75	7/75	8/75	0

Table 3

Distribution of patients by the level of cognitive dysfunction on the 15th and 30th day on the MMSE scale

The level of cognitive dysfunction, score, number of patients (absolute/total)		Days after surgery			
		15 th		30 th	
Mini Mental State Examination (MMSE)	Groups of patients	1A	2A	1B	2B
	28–30	16/75	33/75	23/75	43/75
	24–27	41/75	35/75	44/75	32/75
	20–23	18/75	7/75	8/75	0

Таблица 4

Распределение пациентов по уровню когнитивной дисфункции на 15-е и 30-е сутки по шкале Mini-Cog

Уровень когнитивной дисфункции, сумма баллов, количество пациентов (абсолютное/общее)		Сутки после операции			
		15-е		30-е	
Тест Mini-Cog	Группы пациентов	1А	2А	1Б	2Б
	5 баллов	14/75	30/75	22/150	41/75
	4 балла	45/75	39/75	46/75	34/75
	3 балла и менее	16/75	6/75	7/75	0

Table 4

Distribution of patients according to the level of cognitive dysfunction on the 15th and 30th day on the Mini scale-Cog

The level of cognitive dysfunction, score, number of patients (absolute/total)		Days after surgery			
		15 th		30 th	
Test Mini-Cog	Groups of patients	1A	2A	1B	2B
	5 points	14/75	30/75	22/150	41/75
	4 points	45/75	39/75	46/75	34/75
	3 points and less	16/75	6/75	7/75	0

звояет рекомендовать их применение у пациентов, перенесших первичное протезирование тазобедренного сустава. Следует отметить тот факт, что 3 пациента из I группы с послеоперационным делирием были госпитализированы для реабилитации через 30 суток после операции и имели оценки уровня когнитивной дисфункции по шкале MMSE — 20, 21 и 23 балла соответственно, а по шкале Mini-Cog — 2 балла.

На основании полученных данных был проведен анализ взаимосвязи между изменениями водно-электролитного состояния и жировой глобулемией, а также уровнем жировой глобулемии и когнитивным дефицитом.

Поиск ассоциаций между электролитами крови и количеством жировых глобул в интервалах через 2 ч и 24 ч после операции показал наличие слабой положительной взаимосвязи — коэффициент корреляции между концентрацией ионов хлора и количеством жировых глобул в контрольной группе г-Пирсона составил 0,19.

Между уровнем когнитивных нарушений и жировой глобулемией проведен поиск ассоциаций с по-

мощью анализа г-Спирмена. Между количеством жировых глобул размером более 8 мкм и степенью когнитивных нарушений обнаружена сильная отрицательная связь ($r = -0,71$), в то время как между уровнем жировых глобул размером более 50 мкм г-критерий Спирмена составил $-0,89$, а между жировыми глобулами 1–7 мкм обнаружена сильная положительная связь ($r = 0,74$), что, возможно, свидетельствует в пользу наличия причинно-следственной связи между уровнем жировой глобулемии и ЖЭ.

Обсуждение. Полученные результаты о наличии зависимости (г-Пирсона = 0,19) между водно-электролитным составом крови и степенью жировой глобулемии свидетельствуют о том, что изменение водно-электролитного состава влияет на количество жировых глобул. Изменения у больных, получавших 0,9% раствор NaCl, закономерны, потому что в составе инфузионного раствора имеются только 2 электролита — хлор и натрий — в высокой концентрации — 154 ммоль/л. С другой стороны, раствор Стерофундина iso имеет в своем составе набор электролитов, приближенный к составу плазмы крови, и изменения водно-электролитного состава

не несут статистической значимости внутри группы ($p > 0,05$). Поэтому стабильность электролитного баланса оказала сдерживающее влияние на рост жировой глобулемии. Сходная картина обнаружена в эксперименте *in vitro* ранее [16]. Эмульгирующее действие препарата Гелофузин на жировые глобулы возможно связано с сорбцией свободных жирных кислот и триглицеридов в присутствии сукцината, входящего в состав раствора модифицированного желатина. В основной группе преобладают жировые глобулы 1–7 мкм, в то время как в контрольной — более 8 мкм. Как известно, чем меньше размер глобул, тем больше поверхность контакта и площадь соприкосновения жировых глобул и эндогенной липазы, высвобождающей свободные жирные кислоты. За счет этого усиливается эмульгирующее действие препарата Ремаксол по утилизации жирных кислот, так как в его состав, кроме сукцината, входит и метионин, являющийся источником для синтеза эндогенного карнитина, участвующего в утилизации свободных жирных кислот, входящих в состав жировых глобул, потенцируется их слияние с увеличением размера и эмболоопасности. В свою очередь, это способствует транспорту олеиновой кислоты в клетку и митохондрии с последующим метаболизмом.

Уменьшение количества циркулирующих жировых глобул может быть связано с отсроченными эффектами инфузионного препарата Ремаксол. Сукцинат, входящий в его состав, обладает потенцирующим эмульгирующим действием на жировые глобулы.

По-видимому, однократная инфузия 800 мл препарата Ремаксол после первичного протезирования тазобедренного сустава является достаточной для снижения концентрации свободных жирных кислот и последующего уменьшения циркулирующих жировых глобул у большинства прооперированных больных.

Наличие сильной отрицательной ассоциации (r -Спирмена = $-0,89$) между когнитивной дисфункцией и жировой глобулемией служит подтверждением микроэмболической природы когнитивных нарушений после ортопедических и травматологических операций. Жировые глобулы размером более 8 мкм в диаметре легко проникают через сосудистые шунты в легких и вызывают окклюзию микроциркуляторного русла головного мозга с появлением когнитивного дефицита. Жировые глобулы размером 1–7 мкм увеличиваются в своем количестве к концу первых суток и в последующем утилизируются через β -окисление свободных жирных кислот и цикл трикарбоновых кислот, а также подвергаются фагоцитозу. Выявленный ранее в эксперименте эмульгирующий эффект ряда кровезаменителей на жировые глобулы позволяет не только использовать их для профилактики когнитивных проявлений жировой эмболии сосудов головного мозга, но и расширить поиск фармпрепаратов, потенциально обладающих таким действием.

Выводы. 1. Корреляционная связь между появлением в системном кровотоке жировых глобул

диаметром более 8 мкм и развитием когнитивной дисфункции у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава свидетельствует об эмболической природе ее развития.

2. Включение в состав периоперационной инфузионной терапии Гелофузина, Стерофундина изотонического и Ремаксола обеспечивает выраженный эмульгирующий эффект на жировые глобулы, появляющиеся в кровотоке в первые сутки после эндопротезирования тазобедренного сустава, и снижает выраженность послеоперационной когнитивной дисфункции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bedford P. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *The Lancet*. 1955;269(6884):259–263. DOI: 10.1016/s0140-6736(55)92689-1.
2. Brotfain E., Koyfman L., Kutz R., Frenkel A., Gruenbaum S.E., Zlotnik A., Klein M. Use of Early Inhaled Nitric Oxide Therapy in Fat Embolism Syndrome to Prevent Right Heart Failure. *Case Rep. Crit. Care*. 2014;506503. doi: 10.1155/2014/506503.
3. Cannon J.W., Khan M.A., Raja A.S., Cohen M.J., Como J.J., Cotton B.A., Dubose J.J., Fox E.E., Inaba K., Rodriguez C.J., Holcomb J.B., Duchesne J.C. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2017;82(3):605–617. doi: 10.1097/TA.0000000000001333.
4. Dunkel J., Roth C., Erbuth F., Dietrich W., Hügens-Penzel M., Ferbert A. Cerebral Fat Embolism: Clinical Presentation, Diagnostic Steps and Long-Term Follow-Up. *Eur. Neurol*. 2017;78(3–4):181–187. doi: 10.1159/000479002.
5. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Диагностика когнитивной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(3):47–55 [Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Shukevich D.L. Diagnostics of cognitive dysfunction in patients in the intensive care wards. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*. 2018;3(15):47–55 (In Russian)]. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-47-55.
6. Kellogg R.G., Fontes R.B.V., Lopes D.K. Massive cerebral involvement in fat embolism syndrome and intracranial pressure management. *J. Neurosurg*. 2013;119(5):1263–1270. doi: 10.3171/2013.7.JNS13363.
7. Хаджибаев А.М., Мирджалилов Ф.Х. Экспресс-диагностика синдрома жировой эмболии у больных с политравмой. *Вестник экстренной медицины*. 2018;11(2):19–23. [Khadjibaev A.M. Mirdzhalilov F.Kh. Quick diagnostics of fat embolism syndrome in patients with polytrauma. *Shoshilinch tibbiyot axborotnomasi*. 2018;11(2):19–23. (In Russian)].
8. Корячкин В.А. Послеоперационный бред: факторы риска и профилактика в ортопедии и травматологии (обзор). *Травматология и ортопедия России*. 2013;2:128–135. [Koryachkin V.A. Postoperative delirium: risk factors and prevention in orthopaedics and traumatology (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2013;2:128–135. (In Russian)].
9. Kosova E., Bergmark B., Piazza G. Fat embolism syndrome. *Circulation*. 2015;131(3):317–320. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010835.
10. Lari A., Abdulshakoor A., Zogheib E., Assaf N., Mojallal A., Lari A.R., Bauer C., Sinna R. How to Save a Life From Macroscopic Fat Embolism: A Narrative Review of Treatment Options. *Aesthet. Surg. J*. 2019;277. doi: 10.1093/asj/sjz277.

11. Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Юкина Г.Ю., Кожемякина М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — что мы знаем и куда двигаться далее. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2019;1(16):19–28 [Polushin Y.S. Polushin A. Yu., Yukina G.Yu., Kozhemyakina M.V. Postoperative cognitive dysfunction — what we know and where we go. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;1(16):19–28. (In Russian)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.
12. Popovich I., Singh V., Vickery B. Perioperative support of a patient with fat embolism syndrome with extracorporeal membraneoxygenation. *BMJ. Case Rep.* 2019;12(5). doi: 10.1136/bcr-2018-227747.
13. Poredos P., Mavric A., Leben L., Poredos P., Jezovnik M.K. Total Hip Replacement Provokes Endothelial Dysfunction. *Angiology*. 2018;69(10):871–877. doi: 10.1177/0003319718774660.
14. Scott J.E., Mathias J.L., Kneebone A.C. Postoperative Cognitive Dysfunction after Total Joint Arthroplasty in the Elderly: A Meta-Analysis. *J. Arthroplasty*. 2014;29(2):261–267. doi: 10.1016/j.arth.2013.06.007.
15. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Николаев Н.С., Григоричева Л.Г., Овсянkin А.В., Черный А.Ж., Дроздова П.В., Денисов А.О., Вебер Е.В., Кузьмина И.В. Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики ринито им. Р.Р. Вредена. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(2):81–101. [Shubnyakov I.I., Tikhilov R.M., Nikolaev N.S., Grigorieva L.G., Ovsyankin A.V., Cherny A.Zh., Drozdova P.V., Denisov A.O., Veber E.V., Kuz'mina I.V. [Epidemiology of Primary Hip Arthroplasty: Report from Register of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017;23(2):81–101. (In Russian)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101.
16. Яковлев А.Ю., Белоус М.С., Певнев А.А., Рябиков Д.В. Экспериментальное обоснование применения коллоидных кровезаменителей при жировой глобулемии. *Общая реаниматология*. 2018;5(14):50–57. [Yakovlev A.Y., Belous M.S., Pevnev A.A., Ryabikov D.V. Experimental justification of the use of colloidal blood substitutes for fat globulemia. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2018;5(14):50–57. (In Russian)]. DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-50-57.
17. Яковлев А.Ю., Белоус М.С., Рябиков Д.В., Чистяков С.И., Семенов В.Б., Яковлева А.Н. Влияние комбинации коллоидных и кристаллоидных кровезаменителей на жировые глобулы в крови у пациентов с травмой. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;8(82):32–36. [Yakovlev A.Yu. Belous M.S., Ryabikov D.V., Chistyakov S.I., Semenov V.B., Yakovleva A.N. The effect of a combination of colloidal and crystalloid blood substitutes on blood fat globules in patients with trauma. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2019;8(82):32–36. (In Russian)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-8-32-36>.
18. Berger M., Nadler J., Browndyke J., Posunammy V., Cohen J.H., Whitson H.E., Mathew J.P. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in our Knowledge of A Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol. Clin.* 2015;33(3):517–550. doi: 10.1016/j.anclin.2015.05.008.

Поступила 14.04.20
Принята к печати 19.05.20

