

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Эпидемиологические исследования
миастении**

**Клинико-генетические
характеристики новых аллельных
вариантов синдрома Моват–Вилсона**

**Диагностика и тактика лечения
митохондриальной энцефаломиопатии
(синдрома Кернса–Сейра)**

**Высокодозная внутривенная
иммунотерапия у пациентов
со сниженным уровнем IgA
в неврологической практике**

NEUROMUSCULAR

TOM 8

2 0 1 8

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2011 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.

В мае 2017 г. принято решение о включении журнала в БД Scopus.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, новых методах диагностики и лечения болезней нервной системы.

Цель издания – информировать о достижениях в области патологии периферических нервов и мышц, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода и объединения специалистов разных областей медицинской науки: кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, генетиков, иммунологов, морфологов, реабилитологов, специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

3^{ТОМ 8}
'18

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр.15, ответственному секретарю,
e-mail: info@neuromuscular.ru

Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Редактор-координатор Л.М. Борискина
Boriskina.lidiya@gmail.com

Корректор Н.А. Виленкина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.*

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Нервно-мышечные болезни.
2018. Том 8. № 3. 1–72.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколер»

Тираж 7500 экз.

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Наумова Евгения Сергеевна, к.м.н., невролог, врач функциональной диагностики Клиники «Практическая неврология» (Москва, Россия)

Супонева Наталья Александровна, профессор РАН, д.м.н., невролог, врач функциональной диагностики, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии, руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ковальчук Мария Олеговна, невролог, аспирант отделения неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артеменко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель Центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта, главный невролог департамента здравоохранения ОАО «РЖД» (Москва, Россия)

Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН, невролог, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Санадзе Александр Георгиевич, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Московского миастенического центра (Москва, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, невролог, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, заведующая научным отделом ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 ФМБА России» (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казаков Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизберea Антони, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

The journal "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

Since 2011, the journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

In May 2017, the decision was made to include the journal in the Scopus database.



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is publication of current information on scientific clinical studies, new methods of diagnosis and treatment of disorders of the nervous system.

The aim of the edition is to provide information on breakthroughs in the area of pathology of peripheral nerves and muscles, to form an understanding of the necessity of complex interdisciplinary approach and cooperation between specialists in various medical fields: cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, gastroenterologists, geneticists, immunologists, rehabilitation therapists, specialists in neurophysiology and neurovisualization, endocrinologists, and anyone else interested in neuromuscular pathology.

FOUNDED IN 2011

3^{Vol. 8}
'18

Editorial office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the Executive Editor:
or e-mail: info@neuromuscular.ru

Managing Editor **N.V. Zhukova**
Editor-coordinator **L.M. Boriskina**
Boriskina.lidiya@gmail.com
Proofreader **N.A. Vilenkina**

Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PI No. FS77-44264
dated 17 March 2011).*

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Nervno-Myshechnye Bolezni". The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

The editorial board is not responsible for advertising content.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2018. Volume 8. No 3. 1–72.

© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Mediacolor LLC

7,500 copies

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Naumova Evgenia S., MD, PhD, Neurologist, doctor of functional diagnostics Clinic "Practical neurology" (Moscow, Russia)

Suponeva Natalia A., Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Head of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous Sys, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Kovalchuk Maria O., Neurologist, PhD Student, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

SCIENTIFIC EDITOR

Drujinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of Sleep Medicine, Federal Clinical and Scientific Center, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Scientific Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Merkulova Dina M., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of B.M. Gekht Neurological Center, Principal Neurologist of the Healthcare Department, OAO "RZhD" (Moscow, Russia)

Piradov Mikhail A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Russian Academy of Sciences Neurologist, Director of the Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and Scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)

Sanadze Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Moscow Myasthenia Center (Moscow, Russia)

Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedotov Valeriy P., MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1 (Voronezh, Russia)

Shnaider Natalia A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Head of the Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, University Clinic, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Physician-in-Chief for Science, Clinical Hospital No 51, Federal Biomedical Agency of Russia (Krasnoyarsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Grin' Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Kazakov Valeriy M., MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nikolaev Sergey G., MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl, Russia)

Radenska-Lopovok Stefka G., MD, PhD, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Revenko Sergey V., MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

McComas Alan, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)

Franssen Hessel, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>Т.М. Алексеева, В.В. Крючкова, Т.Р. Стучевская, А.Н. Халмурзина</i>	
Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы	12
<i>Е.С. Ильина, О.Т. Богова, И.И. Синицина, С.Н. Пузин, Д.А. Сычев</i>	
Падения в стационаре у пациентов старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями и полипрагмазией	19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>И.А. Акимова, Т.В. Маркова, Ф.А. Коновалов, А.В. Антонец, Е.Л. Дадали</i>	
Клинико-генетические характеристики новых аллельных вариантов синдрома Моват–Вилсона, обусловленного мутациями в гене <i>ZEB2</i>	28
<i>Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова, Д.В. Осипова</i>	
Хроническая боль, депрессия и когнитивные нарушения: тесные взаимосвязи.	34
<i>Д.Г. Юсупова, Н.А. Супонева, А.А. Зимин, А.Б. Зайцев, М. Bennett, Н.В. Белова, А.О. Чечёткин, А.О. Гуца, Г.А. Гатина, Н.В. Полехина, Пратиш Бундхун, В.М. Ашрафов, М.А. Пирадов</i>	
Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России	43

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>С.В. Власенко, Е.Н. Пономаренко, Г.М. Кушнир, Л.Л. Корсунская, Н.В. Ларина, В.В. Шаланин, Н.И. Усольцева</i>	
Клинический случай синдрома Кернса–Сейра: диагностика, тактика лечения	51
<i>А.С. Ризванова, Н.В. Белова, А.А. Раскуражеев, Д.А. Гришина, Н.И. Литвинов, Д.Е. Кутепов, Ю.В. Рябинкина, Т.В. Латышева, Н.А. Супонева</i>	
Особенности проведения высокодозной внутривенной иммунотерапии у пациентов со сниженным уровнем IgA в неврологической практике: обзор литературы и описание клинического случая	58

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

<i>Н.А. Супонева, И.С. Бакулин, А.С. Ризванова, Р.Н. Коновалов, Ю.Е. Коржова</i>	
Отклик на статью «Стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит и острая моторная аксональная нейропатия: сложности диагностики и лечения пациентов с перекрестными синдромами. Клиническое наблюдение»	65
Ответ на письмо в редакцию.	68

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 70

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>T.M. Alekseeva, V.V. Kryuchkova, T.R. Stuchevskaya, A.N. Khalmurzina</i> Epidemiologic studies of myasthenia gravis: literature review	12
<i>E.S. Ilina, O.T. Bogova, I.I. Sinitsina, S.N. Puzin, D.A. Sychev</i> Falls in the stationary for patients with cardiovascular diseases of the senior age and polypharmacy	19

ORIGINAL REPORTS

<i>I.A. Akimova, T.V. Markova, F.A. Kononov, A.V. Antonets, E.L. Dadali</i> Clinical and genetic characteristics of new allele variants of the Mowat–Wilson syndrome caused by ZEB2 gene mutations	28
<i>N.V. Latysheva, E.G. Filatova, D.V. Osipova</i> Chronic pain, depression and cognitive impairment: a close relationship	34
<i>D.G. Yusupova, N.A. Suponeva, A.A. Zimin, A.B. Zaytsev, M. Bennett, N.V. Belova, A.O. Gushcha, A.O. Chechotkin, G.A. Gatina, N.V. Polekhina, Pratih Bundhun, V.M. Ashrafov, M.A. Piradov</i> Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS) in Russia	43

CLINICAL CASE

<i>S.V. Vlasenko, E.N. Ponomarenko, G.M. Kushnir, L.L. Korsunskaya, N.V. Larina, V.V. Shalanin, N.I. Usulceva</i> Clinical case study of Kearns–Sayre syndrome: diagnosis, methods of treatment	51
<i>A.S. Rizvanova, N.V. Belova, A.A. Raskurazhev, D.A. Grishina, N.I. Litvinov, D.E. Kutepov, Yu.V. Ryabinkina, T.V. Latysheva, N.A. Suponeva</i> Features of high-dose intravenous immunotherapy administration in patients with reduced IgA level in neurological practice: literature review and description of a clinical case	58

LETTER TO THE EDITOR

<i>N.A. Suponeva, I.S. Bakulin, A.S. Rizvanova, R.N. Kononov, Yu.E. Korzhova</i> Response to the article “Bickerstaff brainstem encephalitis, acute transverse myelitis, and acute motor axonal neuropathy: diagnostic and treatment challenges in patients with concomitant syndromes. Clinical observation”	65
Reply to the letter to the editor	68

INFORMATION FOR AUTHORS	70
--------------------------------------	----

Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы

Т.М. Алексеева¹, В.В. Крючкова², Т.Р. Стучевская³, А.Н. Халмурзина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

Контакты: Валентина Викторовна Крючкова valentina2107@yahoo.com

В статье приводятся данные о распространенности и заболеваемости миастенией в ряде регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. Показатели распространенности миастении в мире варьируют, по данным разных авторов, в весьма широких пределах — от 2,17 до 32,0 на 100 тыс. населения. Эпидемиологические исследования миастении в различных регионах России немногочисленны. При этом исследования распространенности и заболеваемости миастенией являются необходимым этапом работы по повышению эффективности диагностики и лечения этой патологии, для определения потребности населения в специализированных видах медицинской помощи. Результаты данных исследований могут быть использованы для оптимизации ведения больных миастенией.

Ключевые слова: миастения, распространенность, заболеваемость, эпидемиология

Для цитирования: Алексеева Т.М., Крючкова В.В., Стучевская Т.Р., Халмурзина А.Н. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2018;8(3):12—8.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-12-18

Epidemiologic studies of myasthenia gravis: literature review

T.M. Alekseeva¹, V.V. Kryuchkova², T.R. Stuchevskaya³, A.N. Khalmurzina¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

³City Multi-Specialty Hospital No. 2; 5 Uchebnyy Pereulok, Saint Petersburg 194354, Russia

The review of domestic and foreign literature devoted to epidemiological studies of myasthenia gravis has been reviewed. The article presents data on the prevalence and incidence of myasthenia gravis in several regions of Russia and abroad. The prevalence of myasthenia gravis in the world varies, according to different authors, in a very wide range — from 2.17 to 32.0 per 100 thousand people. There are few epidemiological studies of myasthenia gravis in large cities and regions of Russia. Meanwhile, studies of the prevalence and incidence of myasthenia gravis are a necessary stage in the work to increase the effectiveness of diagnosis and treatment of this pathology, to determine the need for specialized types of medical care. The results of these studies can be used to optimize the management of myasthenia gravis patients.

Key words: myasthenia gravis, prevalence, incidence rate, epidemiology

For citation: Alekseeva T.M., Kryuchkova V.V., Stuchevskaya T.R., Khalmurzina A.N. Epidemiologic studies of myasthenia gravis: literature review. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8 (3):12—8.

Миастения является одним из наиболее распространенных и клинически хорошо изученных аутоиммунных нервно-мышечных заболеваний, в патогенезе которого играет роль состояние вилочковой железы [1]. Миастения может поражать людей разного пола и возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет, женщины болеют чаще. Прогрессирующий характер заболевания, затруднения в диагностике на начальных этапах болезни, развитие тяжелых двигательных расстройств и угрожающих для жизни нару-

шений дыхания и глотания, а также резистентность к иммуносупрессивной терапии, возникающая у части пациентов, определяют большую медицинскую значимость проблемы.

Несмотря на более чем 300-летнюю историю изучения миастении, эпидемиологические аспекты заболевания остаются до сих пор недостаточно изученными. Немногочисленные эпидемиологические исследования этой патологии в различных регионах России демонстрируют противоречивые показатели распространенности

и заболеваемости миастенией. По данным разных авторов, распространенность миастении в мире варьирует от 2,17 до 32,0 на 100 тыс. населения. Неоднородность эпидемиологических показателей в исследованиях, по-видимому, связана с географическими особенностями регионов, различными временными периодами и методологией исследований.

Принимать во внимание заболеваемость и распространенность миастении важно и по экономическим соображениям, так как долгосрочное лечение, периодические госпитализации, снижение работоспособности, а также инвалидизация пациентов несомненно являются значимым пунктом затрат для бюджета здравоохранения. Опубликованные на сегодняшний день данные наглядно иллюстрируют, что миастения — высокзатратная нозология. Так, среднегодовой расход на лечение пациентов с миастенией в США в период с 2008 по 2010 г. составил 24 988 долларов на 1 пациента. Общие ежегодные затраты на медикаментозную терапию миастении составили 9,4 млн долларов, из которых 85 % приходилось на внутривенные иммуноглобулины [2]. Таким образом, эпидемиологические исследования, которые уже окончены или будут проведены в будущем полезны не только для науки, но и для организации оказания медицинской помощи таким пациентам.

В обзоре представлены 5 эпидемиологических исследований миастении, проведенных в России, и 14 — в странах ближнего и дальнего зарубежья за период с 1942 по 2016 г. [3–21]. Исследования отличались по способу сбора информации о пациентах с установленным диагнозом миастении. Использовались архивные данные неврологических отделений, данные регистров миастенических центров, национальные электронные регистры, базы данных по назначению пиридостигмина. Во всех исследованиях изучались такие эпидемиологические показатели, как распространенность и заболеваемость, некоторые авторы также уделяли внимание гендерному анализу (возраст дебюта, заболеваемость у мужчин и женщин). В одном исследовании изучали распространенность и заболеваемость только серопозитивной миастенией [3]. Сводные данные представлены в таблице.

Как видно из таблицы, изучение показателей эпидемиологии миастении было проведено лишь в 5 регионах России: в Краснодарском и Красноярском краях, Московской, Самарской и Ленинградской областях. В мире подобного рода исследования также немногочисленны и были проведены в отдельных странах ближнего и дальнего зарубежья — Беларуси, Финляндии, Греции, Дании, Норвегии, Словакии, Канаде и некоторых других.

Согласно данным исследований заболеваемость миастенией варьировала от 0,22 до 2,8 на 100 тыс. населения в год [3–16, 18–21], а распространенность — от 2,17 до 32,0 на 100 тыс. населения [3–13, 15–21].

При этом очевиден не только разброс показателей, но и тенденция к росту заболеваемости миастенией в течение последних 10–15 лет. Так, в период с 1942 по 2000 г. заболеваемость миастенией в мире составила от 0,22 до 0,74 на 100 тыс. населения в год [3, 7, 10–12], с 2000 г. она стала выше и колебалась от 0,34 до 2,8 на 100 тыс. населения [4–6, 8, 9, 13–16, 18–21].

Столь широкий разброс показателей заболеваемости, по-видимому, связан со способами отбора пациентов. В современных исследованиях, проведенных в последние десятилетия, использовали более полные методы идентификации случаев заболевания, чем в исследованиях 40–90 годов XX века. Создание регистров больных миастенией в отдельных странах и регионах мира также способствовало более полному включению пациентов в исследования и повышению эпидемиологических показателей. Ряд авторов использовали оригинальный способ отбора пациентов с миастенией и изучали базы данных рецептов по назначению пиридостигмина [13–15, 19], для которого миастения является единственным утвержденным показанием в данных странах. Этот метод использовали исследователи из Дании, Австралии, Португалии и Канады, и данные по заболеваемости миастенией в этих странах оказались несколько выше.

Большинство авторов приводят сведения о гендерных особенностях миастении и демонстрируют более высокую заболеваемость у женщин (рис. 1). Так, соотношение мужчин и женщин, больных миастенией, в Самарской области составляло 1:2 [4], в Беларуси — 1:4,3 [9], в Эстонии — 1:2,6 [12] и т. д.

Часть авторов в своих исследованиях большое внимание уделяли возрасту пациентов на момент дебюта заболевания, и этот показатель варьировал в широких пределах — от 34 до 60,2 года [3–6, 8, 9, 12, 13, 19, 20]. В более ранних исследованиях средний возраст дебюта миастении у женщин был значительно меньше, чем у мужчин (40 и 54 года соответственно), в более поздних исследованиях эта разница менее выражена, вероятно, за счет увеличения доли пациентов с поздним дебютом миастении, в которой различия по полу не столь значительны (рис. 2). Продemonстрирована более высокая заболеваемость женщин в молодом и среднем возрасте [15, 16, 18].

Таким образом, несмотря на разнообразие эпидемиологических данных по проблеме миастении, в большинстве научных работ отчетливо прослеживаются следующие тенденции: рост заболеваемости миастенией в течение последних 10–15 лет, увеличение числа больных старше 40 лет, что, по мнению большинства исследователей, связано с увеличением продолжительности жизни и доступности медицинской помощи в целом, а также с улучшением диагностики миастении в частности.

Представленный в отечественной и зарубежной литературе значительный разброс эпидемиологических

Эпидемиологические исследования миастении

Epidemiological studies of myasthenia gravis

Автор Author	Место исследования Place of study	Базы данных Databases
Т.В. Романова [4] T.V. Romanova [4]	Россия, Самарская область Russia, Samara Region	Регистр больных миастенией Самарской области Samara Region registry of patients with myasthenia gravis
Л.Г. Заславский, А.Б. Хуршилов [5] L.G. Zaslavskiy, A.B. Khurshilov [5]	Россия, Ленинградская область Russia, Leningrad Region	Архив Ленинградской областной клинической больницы Archive of the Leningrad Regional Clinical Hospital
Э.Д. Гасымлы и соавт. [6] E.D. Gasymly et al. [6]	Россия, Красноярский край Russia, Krasnoyarsk Region	Красноярский краевой медицинский информационный аналитический центр Krasnoyarsk Regional Medical Informational Analytics Center
О.П. Сидорова и соавт. [7] O.P. Sidorova et al. [7]	Россия, Московская область Russia, Moscow Region	Регистр Центра нервно-мышечной патологии человека. Registry of the Center for Human Neuromuscular Pathology Анкетирование районных неврологов. Questioning of local neurologists. Архивные истории болезни Archived clinical records
Ю.А. Хатхе и соавт. [8] Yu.A. Khatkhe et al. [8]	Россия, Краснодарский край Russia, Krasnodar Region	Реестр больных миастенией Registry of patients with myasthenia gravis
С.А. Лихачев и соавт. [9] S.A. Likhachev et al. [9].	Республика Беларусь Republic of Belarus	Республиканский миастенический центр Republican Myasthenia Gravis Center
Е. Hokkanen [10]	Финляндия Finland	—
A. Storm-Mathisen [11]	Норвегия Norway	Данные неврологических отделений Норвегии Data from Norwegian neurological departments
К. Poulas и соавт. [3] K. Poulas et al. [3]	Греция Greece	База данных пациентов с серопозитивной миастенией Database of patients with seropositive myasthenia gravis
М. Оорик и соавт. [12] M. Oopik et al. [12]	Эстония Estonia	Тартуская университетская больница Tartu University Hospital
Е. Santos и соавт. [13] E. Santos et al. [13]	Северная Португалия Northern Portugal	База данных рецептов на пиридостигмин Database of prescriptions for pyridostigmine
Е.Г. Pedersen и соавт. [14] E.G. Pedersen et al. [14].	Дания Denmark	Национальный регистр пациентов с миастенией. National Registry of Patients with Myasthenia Gravis. База данных по назначению пиридостигмина Database prescriptions for pyridostigmine
М. Gattellari и соавт. [15] M. Gattellari et al. [15]	Австралия Australia	Национальная база данных по назначению пиридостиг- мина National database of prescriptions for pyridostigmine
Su-Yeon Park и соавт. [16] Su-Yeon Park et al. [16]	Республика Корея Republic of Korea	Корейская национальная медицинская страховая база Korean National Medical Insurance Database
S. Tiamkao и соавт. [17] S. Tiamkao et al. [17]	Тайланд Thailand	База данных национального управления здравоохранения Таиланда Database of the Thailand National Board of Health
С.Н. Lai и соавт. [18] C.H. Lai et al. [18]	Тайвань Taiwan	Национальная база данных медицинского страхования National Medical Insurance Database
A. Breiner и соавт. [19] A. Breiner et al. [19]	Канада, провинция Онтарио Canada, Province of Ontario	База данных Канадского института медико-санитарной информации. Database of Canadian Institute for Health Information. База данных программы медицинского страхования. Database of health insurance program. База данных рецептурных препаратов для людей старше 65 лет Database of prescriptions for patients after 65
I. Martinka и соавт. [20] I. Martinka et al. [20]	Словакия Slovakia	Данные пациентов с миастенией Центра нервно-мышечных заболеваний Data on patients with myasthenia gravis from the Center of Neuromuscular Diseases
A. Zieda и соавт. [21] A. Zieda et al. [21]	Латвия Latvia	Базы данных клиники нейромышечных заболеваний Databases of clinics of neuromuscular diseases

Эпидемиологические исследования миастении

Epidemiological studies of myasthenia gravis

Год Year	Число случаев, n Number of cases, n	Возраст дебюта, лет Age at onset, years			Заболеваемость, число случаев на 100 тыс. населения Morbidity, number of cases per 100,000			Общая распространен- ность, число случаев на 100 тыс. населения Prevalence, number of cases per 100,000
		средний mean	женщины women	мужчины men	общая total	женщины women	мужчины men	
2000–2010	348	40,6 ± 19,6	38,1 ± 19,1	46,6 ± 19,5	0,73	0,96	0,48	9,7
2003–2012	78	—	41,1	40,5	0,34	—	—	5,4
2015	314	39,9 ± 3,09	38,8 ± 2,96	42,3 ± 3,21	1,0	—	—	10,98
1980–1997	580	—	—	—	0,39–0,06	0,56–0,27	0,18–0,35	4,51–7,79
2011–2016	344	46,2 ± 0,97	44,4 ± 1,1	50,6 ± 1,6	0,52	—	—	8,1
2008–2012	1020	44,8 ± 18,1	43,2 ± 19,1	49,0 ± 17,9	0,54	0,69	0,39	10,78
1954–1966	183	—	—	—	0,22	—	—	2,5
1951–1981	237	—	—	—	0,4	0,53	0,26	5,2
1992–1997	843	46,5	40,16	54,46	0,74	0,71	0,76	7,06
1942–1996	208	34,0	—	—	0,4	0,52	0,26	9,9
2013	418	43,7	—	—	0,63			11,17
1996–2009	693	—	—	—	0,92	—	—	—
2009	2574	—	—	—	2,49	2,79	2,19	11,71
2010–2013	1236	—	—	—	2,44	2,85	2,20	9,67 (за 2010 г.) 10,66 (за 2011 г.) 9,67 (in 2010) 10,66 (in 2011)
2009–2010	936	—	—	—	—	—	—	2,17
2000–2007	5211	—	—	—	2,1	2,4–2,7	1,5–1,8	8,4–14,0
1996–2013	3611	60,2 ± 17,1	—	—	2,7 (1996 г.) – 2,8 (2013 г.)	—	—	32,0
1977–2015	2074	50,8 ± 0,9	45,7 ± 1,3	57,6 ± 1,1	1,08	—	—	24,75
2010–2014	231	—	—	—	0,97	1,25	0,61	11,38

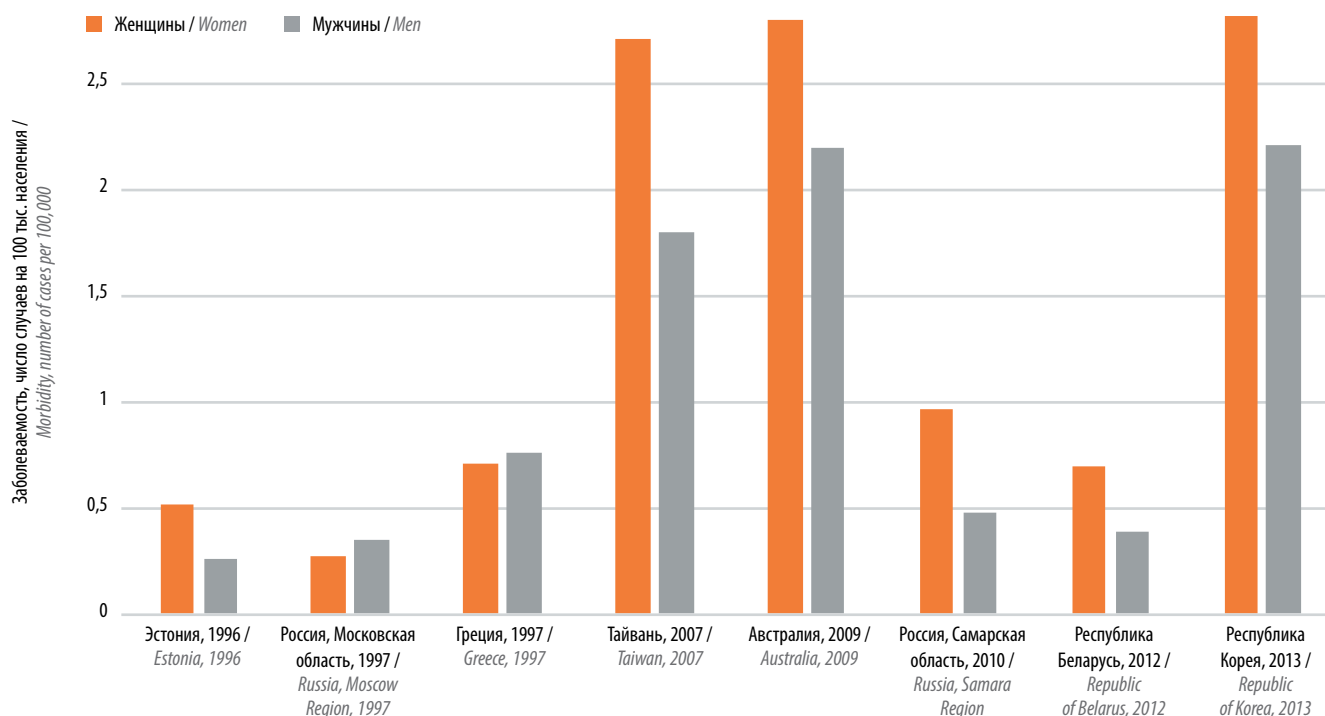


Рис. 1. Соотношение заболеваемости между мужчинами и женщинами

Fig. 1. Morbidity ratio for men and women

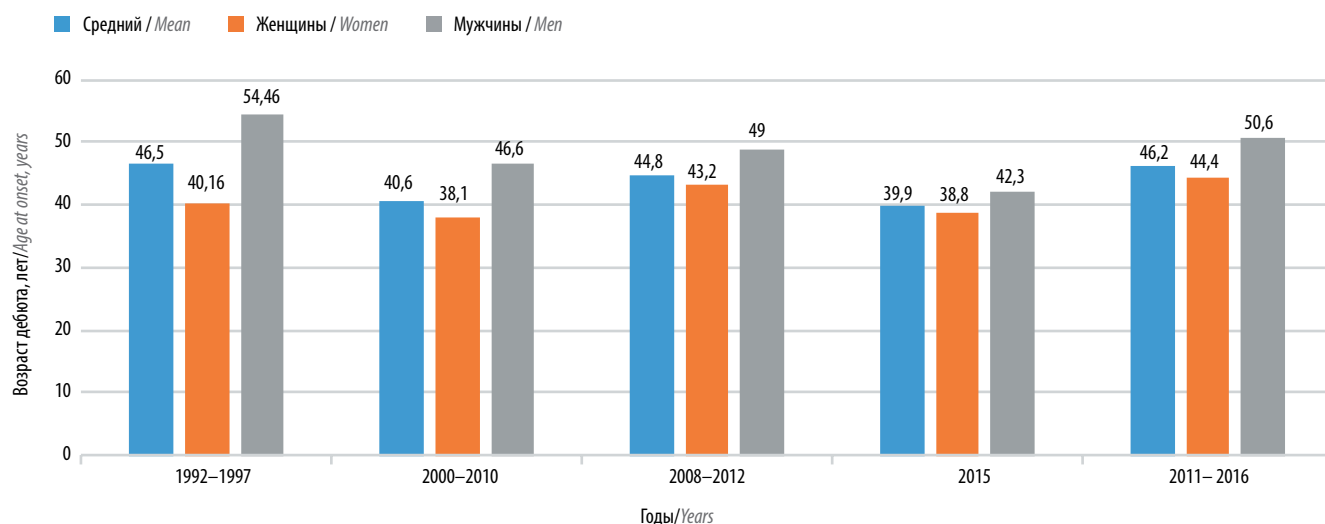


Рис. 2. Изменение возраста дебюта миастении в динамике

Fig. 2. Dynamics of age at onset

показателей по миастении, с одной стороны, обусловлен отсутствием единого подхода в выборе методов исследования для полной идентификации всех случаев заболевания (от анализа архивной медицинской документации до учета рецептов на пиридостигмин), с другой — неполным охватом территорий в пределах крупных городов, регионов и тем более стран. До конца неясно, объясняется ли этот разброс данных зависимостью распространенности и заболеваемости

от национальных и генетических факторов, географических особенностей местности или же это связано с небιологическими причинами (лучшей доступностью медицинской помощи, эффективной диагностикой и терапией).

Данные эпидемиологических исследований миастении в России, так же, как и в других странах, во многом противоречивы. При этом важным является наблюдение ряда авторов о том, что в регионах, где

работают специализированные миастенические центры или центры нервно-мышечных заболеваний, эпидемиологические показатели выше. Это указывает на необходимость организации в крупных городах и регионах России таких специализированных центров, в рамках работы которых эффективнее всего могут быть реализованы как эпидемиологический мониторинг заболеваемости и распространенности миастении, так и создание национальных регистров больных миастенией в целях расчета числа пациентов, нужда-

ющихся в специализированном лечении, и прогнозирования нагрузки на здравоохранение.

Полноценные крупномасштабные исследования эпидемиологии миастении имеют большое медицинское и социальное значение, так как могут быть использованы для улучшения оказания специализированной медицинской помощи, повышения качества диагностики, эффективности лечения и реабилитации пациентов с этим тяжелым нервно-мышечным заболеванием, улучшения качества их жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гехт Б.М. Лечение миастении. Неврологический журнал 2000;1:4–9. [Gekht B.M. Treatment of myasthenia gravis. Nevrologicheskii zhurnal = Neurological Journal 2000;1:4–9. (In Russ.)].
2. Guptill J.T., Marano A., Krueger A., Sanders D.B. Cost analysis of myasthenia gravis from a large U. S. insurance database. Muscle Nerve 2011;44(6): 907–11. DOI: 10.1002/mus.22212. PMID:22102461.
3. Poulas K., Tsibri E., Kokla A. et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(3):352–6. DOI: 10.1136/jnnp.71.3.352. PMID: 11511710
4. Романова Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области. Саратовский научно-медицинский журнал 2012;8(1):91–5. [Romanova T.V. Samara epidemiological research of myasthenia gravis. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2012;8(1):91–5. (In Russ.)].
5. Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б. Основные клинко-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова 2015;22(4):40–3. [Zaslavskiy L.G., Hurshilov A.B. Main clinic and epidemiological factors of myasthenia gravis in the Leningrad Region. Uchenie zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova = Record of the I.P. Pavlov Saint-Petersburg State Medical University 2015;22(4):40–3. (In Russ.)].
6. Гасымлы Э.Д., Исаева Н.В., Прокопенко С.В., Андон Ю.Н. Эпидемиологические и клинические особенности миастении на территории Красноярского края. Нервно-мышечные болезни 2017;7(4):33–8. [Gasymlly E.D., Isaeva N.V., Prokopenko S.V., Andon Yu.N. Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia in the Krasnoyarsk region. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2017;7(4):33–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-33-38.
7. Сидорова О.П., Неретин В.Я., Агафонов Б.В., Андреева И.Л. Клинико-популяционный анализ миастении у взрослых в Московской области. Альманах клинической медицины 2006. С. 109–113. [Sidorova O.P., Neretin V.Ya., Agafonov B.V., Andreeva I.L. Clinical and populational analysis of myasthenia gravis in adults of the Moscow Region. Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine 2006. P. 109–113. (In Russ.)].
8. Хатхе Ю.А., Заболотских Н.В., Терпелец С.А. Эпидемиологические и популяционные аспекты миастении в Краснодарском крае. Нервно-мышечные болезни 2018;8(1):28–33. [Khatkhe Yu.A., Zabolotskikh N.V., Terpelets S.A. Epidemiologic and populational aspects of myasthenia gravis in the Krasnodar Region. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(1):28–33. (In Russ.)]. DOI:10.17650/2222-8721-2018-8-1-28-33.
9. Лихачев С.А., Куликова С.Л., Астапенко А.В. Эпидемиология миастении в Республике Беларусь. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;(1):54–7. [Likhachev S.A., Kulikova S.L., Astapenko A.V. Epidemiology of myasthenia gravis in the Republic of Belarus. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(1):54–7. (In Russ.)].
10. Hokkanen E. Epidemiology of myasthenia gravis in Finland. J Neurol Sci 1969;9(3):463–78. DOI: 10.1016/0022-510X(69)90090–2. PMID: 5367040.
11. Storm-Mathisen A. Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. Acta Neurol Scand 1984;70(4):274–84. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb00825.x. PMID: 6507037.
12. Oopik M., Kaasik A., Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(12):1638–43. DOI: 10.1136/jnnp.74.12.1638. PMID: 14638881.
13. Santos E., Coutinho E., Moreira I. et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. Muscle Nerve 2016;54(3):413–21. DOI: 10.1002/mus.25068. PMID: 26851892.
14. Pedersen E.G., Hallas J., Hansen K. et al. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996–2009. Eur J Neurol 2013;20(2):309–14. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03850.x. PMID: 22882327.
15. Gattellari M., Goumas C., Worthington J.M. A national epidemiological study of Myasthenia Gravis in Australia. Eur J Neurol 2012;19(11):1413–20. DOI: 10.1111/j. 1468-1331.2012.03698.x. PMID: 22469211.
16. Park S.Y., Lee J.Y., Lim N.G., Hong Y.H. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in Korea: a population-based study using the national health insurance claims database. J Clin Neurol (Korea) 2016;12(3):340–4. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.3.340. PMID: 27165426.
17. Tiamkao S., Pranboon S., Thepsuthammarat K., Sawanyawisuth K. Prevalence of factors associated with poor outcomes of hospitalized myasthenia gravis patients in Thailand. Neurosciences (Riyadh) 2014;19(4):286–90. PMID: 25274587.
18. Lai C.H., Tseng H.F. Nationwide population-based epidemiological study of myasthenia gravis in Taiwan.

- Neuroepidemiology 2010;35(1):66–71.
DOI: 10.1159/000311012.
PMID: 20523074.
19. Breiner A., Widdifield J., Katzberg H.D. et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord* 2016;26(1):41–6.
DOI: 10.1016/j.nmd.2015.10.009.
PMID: 26573434.
20. Martinka I., Fulova M., Spalekova M., Spalek P. Epidemiology of myasthenia gravis in Slovakia in the years 1977–2015. *Neuroepidemiology* 2018;50(3–4):153–9.
DOI: 10.1159/000487886.PMID: 29558746.
21. Zieda A., Ravina K., Glazere I. et al. A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia. *Eur J Neurol* 2018;25(3):519–26.
DOI: 10.1111/ene.13535.
PMID: 29194859.

Вклад авторов

T.M. Алексеева: научное руководство исследованием, разработка дизайна исследования, руководство анализом полученных данных, редактирование текста рукописи;

V.V. Крючкова: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

T.P. Стучевская: участие в сборе данных для анализа, участие в анализе данных;

A.N. Халмурзина: участие в сборе данных для анализа, участие в обзоре публикаций по теме статьи, участие в анализе данных.

Authors' contributions

T.M. Alekseeva: scientific management of research, developing the research design, management of data analysis, article editing;

V.V. Kryuchkova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme, article writing;

T.R. Stuchevskaya: participation in data collection for analysis, participation in data analysis;

A.N. Khalmurzina: participation in data collection for analysis, participation in the reviewing of publications of the article's theme, participation in data analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

T.M. Алексеева/T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

V.V. Крючкова/V.V. Kryuchkova: <https://orcid.org/0000-0002-9642-0899>

A.N. Халмурзина/A.N. Khalmurzina: <https://orcid.org/0000-0003-3831-5238>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 26.12.2017. **Принята к публикации:** 16.09.2018.

Article received: 26.12.2017. **Accepted for publication:** 16.09.2018.

Падения в стационаре у пациентов старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями и полипрагмазией

Е.С. Ильина, О.Т. Богова, И.И. Синицина, С.Н. Пузин, Д.А. Сычев

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Екатерина Сергеевна Ильина katelina@mail.ru

Введение. Падения у пожилых отмечаются значительно чаще, чем у лиц более молодого возраста. По данным статистики, число лиц старше 65 лет, перенесших падение в течение года, достигает 30 %. Бóльшая часть падений у пациентов пожилого возраста не приводит к травме, однако развивающийся при этом психологический дискомфорт способен резко ограничить привычную активность, привести к формированию зависимости от посторонней помощи, дезадаптации в быту и сформировать страх перед возможным падением. Падения, сопровождающиеся развитием травмы, наблюдаются в 10–15 % случаев.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между полиморбидностью, полипрагмазией и падением у пациентов старческого возраста кардиологического профиля.

Результаты. Полиморбидность преобладала в группе пациентов, перенесших падение в стационаре ($8,9 \pm 2,6$ vs $7,5 \pm 1,5$ у мужчин; $8,5 \pm 2,2$ vs $7,2 \pm 1,6$ у женщин). У пациентов, перенесших падение, также отмечалась полипрагмазия в большей степени, чем у пациентов без падения ($9,4 \pm 1,9$ vs $78,4 \pm 2,2$ у мужчин; $9,6 \pm 2,7$ vs $9,1 \pm 2,5$ у женщин). Кроме того, пациенты, перенесшие падение в стационаре, были старше пациентов группы сравнения (86 ± 6 лет vs 85 ± 5 лет у мужчин; 87 ± 5 лет vs 84 ± 5 лет у женщин). Нами также выявлена тенденция преобладания женщин в группе пациентов с падением и развитием травмы.

Заключение. С учетом того, что полипрагмазия является модифицируемым фактором риска падений, минимизация количества получаемых лекарственных средств может способствовать снижению частоты падений у пациентов старческого возраста.

Ключевые слова: полиморбидность, полипрагмазия, лекарственное средство, нежелательная лекарственная реакция, пациент пожилого и старческого возраста, падение у пожилых людей, травматизм

Для цитирования: Ильина Е.С., Богова О.Т., Синицина И.И. и др. Падения в стационаре у пациентов старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями и полипрагмазией. Нервно-мышечные болезни 2018;8(3):19–27.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-19-27

Falls in the stationary for patients with cardiovascular diseases of the senior age and polypharmacy

E.S. Ilina, O.T. Bogova, I.I. Sinitsina, S.N. Puzin, D.A. Sychev

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 / 1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Background. The fall in the elderly is observed much more often than in younger people, and according to statistics the number of people over 65 years who have suffered a fall during the year reaches 30 %, while the probability of injury. Most of the falls in elderly patients does not lead to injury, but the developing at the same time unfavorable psychological discomfort can sharply limit the usual activity, lead to the formation of dependence on outside help, disadaptation in the home and form a fear of a possible fall. Falls, accompanied by the development of trauma, are observed in 10–15 % of cases.

The objective was to study the relationship between polymorbidity, polypragmasia and the development of the fall in elderly patients cardiological profile.

Results. Polymorbidity prevailed in the group of patients who suffered a fall in the hospital (8.9 ± 2.6 vs 7.5 ± 1.5 in men. 8.5 ± 2.2 vs 7.2 ± 1.6 in women). In patients undergoing a decline, it was also noted, and polypharmacy to a greater extent than cohort patients without falling (9.4 ± 1.9 vs 78.4 ± 2.2 in men. and 9.6 ± 2.7 vs 9.1 ± 2.5 for women). In addition, patients who suffered a fall in the hospital by age were older than patients in the comparison group (86 ± 6 vs 85 ± 5 in men, 87 ± 5 vs 84 ± 5 in women). We also revealed the tendency of the predominance of women in the subgroup of patients with the incidence and development of trauma.

Conclusion. Minimizing the amount of drugs received, as the fight against polypragmasia can help reduce the incidence of falls in elderly patients.

Key words: polymorbidity, polypragmasia, medicine, adverse drug reaction, patient of elderly and senile age, fall in older people, injury

For citation: Ilina E.S., Bogova O.T., Sinitsina I.I. et al. Falls in the stationary for patients with cardiovascular diseases of the senior age and polypharmacy. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8 (3):19–27.

Введение

Увеличение продолжительности и качества жизни привело к повышенным требованиям к геронтологическому сопровождению пациентов. Лечение пациентов старше 65 лет требует индивидуального подхода в связи с физиологическими особенностями старения, обременением накопленными к старости болезнями, измененной реакцией на назначенную фармакотерапию.

По данным Организации объединенных наций, прогнозируется динамика роста популяции пожилых лиц, которая в большинстве развитых стран уже составляет значительную часть населения, и в мировом масштабе может удвоиться к 2050 г. (с 962 млн до 2,1 млрд) [1]. Неуклонное увеличение числа лиц старшей возрастной группы среди населения, а также выраженность и количество накопленной патологии (возрастассоциированная полиморбидность) приводят к возрастанию потребности в медико-социальном сопровождении данной категории пациентов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отмечает, что зачастую система здравоохранения не готова к удовлетворению потребностей пожилых людей, страдающих множественными хроническими заболеваниями [2–5]. Согласно прогнозам в ближайшее время доля нетрудоспособного населения в нашей стране увеличится на 8 % (с 21 % в 2009 г. до 30 % в 2035 г.) [6], поэтому вопрос прогнозирования риска падений и профилактики их травматических последствий представляется весьма актуальным.

Лечение каждого пациента пожилого и старческого возраста всегда представляет собой трудный выбор с обязательной оценкой «риск/польза» из-за большого количества взаимовлияющих и зачастую непрогнозируемых факторов [4, 7–9]. В частности, назначение нескольких лекарственных средств (ЛС), приводящее к состоянию полипрагмазии, многократно увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) из-за межлекарственных взаимодействий (МВ), снижает приверженность к приему ЛС у пациентов, запускает патологические каскады серьезных неблагоприятных явлений, способствует ухудшению самочувствия и состояния здоровья [10]. По данным Л.Б. Лазебника и соавт., одновременный прием 5 ЛС повышает частоту МВ до 50 %, при приеме 10 ЛС и более риск МВ достигает 100 % [3]. Пожилых пациентов относят к наиболее уязвимой группе по опасности развития НЛР, способных причинить угрозу их здоровью и жизни. Одним из проявлений опасных НЛР у пациентов старших возрастных групп является лекарственно-индуцированное падение [11–14].

Падения у пожилых отмечаются значительно чаще, чем у лиц более молодого возраста. По данным статистики, число лиц старше 65 лет, перенесших падение в течение года, достигает 30 % [15, 16]. Большая часть падений у пациентов пожилого возраста не при-

водит к травме, однако развивающийся при этом психологический дискомфорт способен резко ограничить привычную активность, привести к формированию зависимости от посторонней помощи, дезадаптации в быту и сформировать страх перед возможным падением. Падения, сопровождающиеся развитием травмы, наблюдаются в 10–15 % случаев.

Самой частой причиной травмы у лиц пожилого возраста является падение с высоты собственного роста. Падение, приводящее к травме, особенно опасно именно у пациентов старших возрастных групп, так как происходит обычно на фоне остеопороза и вызывает значительно более серьезные осложнения как в виде медицинских (переломы, длительная иммобилизация, опасность развития тромбоэмболических осложнений, пневмония, пролежни), так и психосоциальных последствий (потеря социальной активности, страх повторного падения, дезадаптация). Наиболее тяжелым по последствиям падением у пациентов старших возрастных групп является перелом бедренной кости. Данные статистики подтверждают значительное повышение смертности в первый год после развития перелома бедра у пациентов пожилого и старческого возраста. До 25 % таких пациентов умирают в первые 6 мес после травмы. До половины пациентов, перенесших перелом бедра, впоследствии оформляются в дома престарелых [15, 17, 18]. Продолжительность жизни у пациентов, перенесших перелом бедренной кости, сокращается на 10–15 %, у подавляющего большинства из них качество жизни необратимо ухудшается, а возвращение к прежней жизни наблюдается только у 10 % больных, причем исход зависит от своевременно проведенного оперативного вмешательства [15, 19].

Увеличение с возрастом числа накопленной патологии, усугубление течения каждого из имеющихся заболеваний, связанных единым патофизиологическим механизмом возникновения, приводят к неизбежному состоянию полиморбидности, что для стабилизации состояния здоровья пожилого пациента требует назначения все большего количества ЛС [5, 7].

Каждое из имеющихся заболеваний, согласно предписаниям клинических рекомендаций, требует назначения нескольких ЛС различных фармакологических групп. Наиболее многочисленными считаются ЛС, которые назначают при лечении заболеваний органов кровообращения. Таким образом, полипрагмазия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями становится вынужденной [20].

В то же время установлено, что полиморбидность и полипрагмазия — факторы риска падений лиц старших возрастных групп [7, 17, 21–25]. В связи с этим аудит листа назначений и коррекция фармакотерапии в целях уменьшения общего количества ЛС, а также ЛС, повышающих риск падений (ЛСПРП, в англоязычной литературе — FRIDs (Fall-Risk-Increase-Drug)),

могут привести к снижению риска падений. Следует отметить, что к ЛСПРП относят различные группы ЛС, способные посредством чрезмерного угнетения функции центральной нервной системы либо деятельности сердца и тонуса сосудов вызвать нарушение равновесия и/или развитие ортостатической гипотонии или брадикардии. Фармакологический аудит в целях депрескрайбинга (планомерной отмены ЛС) совместно с другими мероприятиями по предотвращению падений может снизить риск падений на 10–15 % [12, 23, 26]. Геронтологические общества наряду с регуляторными органами здравоохранения разных стран рекомендуют проведение лекарственного аудита для снижения количества назначенных ЛС как одного из возможных методов профилактики падений у пациентов старших возрастных групп [13, 14, 27, 28].

Цель исследования — изучение взаимосвязи между количеством заболеваний, выраженностью полипрагмазии и падением у пациентов старше 75 лет. Кроме того, отдельно выделялись случаи развития травмы вследствие падения. Были проанализированы данные пациентов старческого возраста (75 лет и старше), госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара. При проведении аудита выявлялись частота и структура падений, полипрагмазия и ее выраженность.

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ истории болезни 1132 пациентов старше 75 лет, находящихся на лечении в кардиологических отделениях много-

профильного стационара в течение 6 лет, за период с 2011 по 2016 г., на предмет обнаружения предиктора развития НЛР, а именно лекарственно-индуцированного падения, а также возможной взаимосвязи между полипрагмазией и фактом падения. По данным ВОЗ (2017), падение определяется как событие, в результате которого человек оказывается непреднамеренно лежащим на земле, полу или каком-либо другом более низком уровне [16]. Информацию о падении получали из дневников, записи дежурного врача и консультантов, журнала экстренных вызовов специалистов, сделанных по экстренным показаниям рентгенологических исследований, введения дополнительно назначенных ЛС. Нами были выявлены 160 случаев падения (1-я группа), из которых 87 привели к развитию травмы; 2-я группа ($n = 806$) была сформирована путем исключения данных пациентов, отмечавших случаи падения и/или госпитализированных в стационар вследствие падения (табл. 1).

Пациенты обеих групп имели сходные показатели по заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями ($p \geq 0,1$) (табл. 2).

Результаты

Результаты исследования показали, что частота встречаемости некоторых заболеваний, ассоциированных с повышенным риском падения (глаукома, анемия, катаракта, атеросклероз сосудов нижних конечностей) существенно выше в 1-й группе. Эти заболевания включены в перечень факторов риска падения [16, 21] (табл. 3).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями старческого возраста

Table 1. Clinical characteristics of the patients with cardiovascular diseases of the old age

Показатель Characteristic	1-я группа ($n = 160$) 1 st group ($n = 160$)		2-я группа ($n = 806$) 2 nd group ($n = 806$)		p
	мужчины ($n = 31$) men ($n = 31$)	женщины ($n = 129$) women ($n = 129$)	мужчины ($n = 301$) men ($n = 301$)	женщины ($n = 505$) women ($n = 505$)	
Средний возраст, лет Mean age, years	86 ± 6	87 ± 5	85 ± 5	84 ± 5	
	87,09 ± 5,2		84,17 ± 4,9		≤0,05
Основное заболевание, n : Main disease, n :					
ишемическая болезнь сердца ischemic heart disease	28	93	250	429	≥0,1
гипертоническая болезнь hypertensive heart disease	4	9	51	76	≤0,05
Количество сопутствующих заболеваний Number of concomitant disorders	8,9 ± 2,6	8,5 ± 2,2	7,5 ± 1,5	7,2 ± 1,6	≤0,05
Среднее число получаемых лекарственных средств Mean number of administered pharmacological agents	9,4 ± 1,9	9,6 ± 2,7	8,4 ± 2,2	9,1 ± 2,5	≤0,05
Среднее число получаемых лекарственных средств, повышающих риск падений Mean number of administered pharmacological agents increasing fall risk	1,1 ± 0,9	1,3 ± 0,9	0,9 ± 0,8	1,1 ± 1,0	≤0,05

Таблица 2. Показатели заболеваемости сердечно-сосудистыми и сопутствующими заболеваниями
Table 2. Morbidity for cardiovascular diseases and concomitant disorders

Основное заболевание Main disease	Наименование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра Name per the International Classification of Diseases, 10th revision	1-я группа (<i>n</i> = 160), <i>n</i> (%) 1 st group (<i>n</i> = 160), <i>n</i> (%)	2-я группа (<i>n</i> = 806), <i>n</i> (%) 2 nd group (<i>n</i> = 806), <i>n</i> (%)
Ишемическая болезнь сердца Ischemic heart disease	Хроническая ишемическая болезнь сердца Chronic ischemic heart disease	160 (100)	806 (100)
Гипертоническая болезнь Hypertensive heart disease	Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением Hypertensive heart disease	160 (100)	806 (100)
Цереброваскулярная болезнь Cerebrovascular disease	Церебральный атеросклероз Cerebral atherosclerosis	160 (100)	806 (100)
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	Сердечная недостаточность Heart failure	105 (65,6)	503 (62,5)
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	Фибрилляция и трепетание предсердий Atrial fibrillation and atrial flutter	42 (26,2)	166 (20,6)
Нарушение сердечного ритма Heart rhythm disorder	Другие нарушения сердечного ритма Cardiac arrhythmia, unspecified	39 (24,3)	222 (27,6)
Нарушение проводимости Conduction disorder	Другие нарушения проводимости Conduction disorder, unspecified	36 (22,5)	162 (20,1)
Пороки сердца Heart defect	Неревматические поражения митрального клапана Nonrheumatic mitral insufficiency Неревматические поражения аортального клапана Nonrheumatic aortic insufficiency	18 (11,25)	110 (13,7)

Особо следует отметить, что для пожилых пациентов визуальный контроль играет ведущую роль в системе поддержки равновесия, в связи с чем наличие патологии органа зрения (глаукома, катаракта) может спровоцировать падение. Дополнительным фактором, оказывающим отрицательное влияние на повышение риска падения, является назначение антиглаукомных ЛС из группы β -адреноблокаторов, которые относятся к ЛСПРП высокого риска.

Наиболее частой причиной падения сами пациенты называли головокружение (42 %), потемнение в глазах, затуманивание зрения (34 %), слабость в ногах (8 %). Термин «споткнулся» в качестве причины падения указали 4 % пациентов. В момент осмотра медицинским персоналом были выявлены состояния брадикардии в 20 % случаев, спутанность сознания — в 20 %, гипотонии — в 15 %. В 1 случае была зафиксирована гипогликемия. Не всегда было возможно зафиксировать изменения в физикальных показателях, так как сам факт падения отмечался ретроспективно, чаще это происходило в случае ночных падений.

Основная часть падений у пациентов наблюдалась в первые дни госпитализации в дневное время. Так, 43 женщины и 9 мужчин упали в течение дня в первые 10 сут госпитализации. Выявлено, что паде-

ния в стационаре в большинстве случаев происходили в дневное время. Для женщин отмечалось преобладание падений в дневное время (81 (63 %) случаев), для мужчин — в ночное (20 (64 %) случаев). Для 7 человек (4 мужчин и 3 женщины) падение было установлено *postfactum*, на 2–3-й день, о чем свидетельствуют записи в дневниках, в таких случаях время падения считали ночным. Местом падения в дневное время становились палата, коридор, процедурный кабинет, тогда как ночью падения в большинстве случаев происходили либо в туалетной комнате, либо по дороге к ней.

Падения в стационаре в 87 случаях осложнились развитием травмы, большинство из которых не привели к серьезному ухудшению состояния здоровья и представляли собой ушибы, гематомы и ссадины мягких тканей головы, туловища и конечностей (*n* = 48), в 2 случаях отмечалось развитие носового кровотечения, у 1 пациента выявлено кровоизлияние в глаз, у 2 — развитие посттравматической пневмонии. Большинство падений приводили к сочетанным травмам. Так, гематома мягких тканей головы сопровождалась ушибом или ссадиной грудной части туловища.

Самым серьезным последствием падений (*n* = 34) явилось развитие ушибленных и скальпированных ран

Таблица 3. Структура и частота встречаемости сопутствующих заболеваний в исследуемых группах

Table 3. Incidence structure and rate of concomitant disorders in the studied groups

Сопутствующее заболевание Concomitant disease	1-я группа (n = 160), n (%) 1 st group (n = 160), n (%)	2-я группа (n = 806), n (%) 2 nd group (n = 806), n (%)
Остеохондроз позвоночника, артроз крупных суставов Vertebral osteochondrosis, arthrosis of the large joints	154 (96,2)	745 (92,5)
Остеохондроз позвоночника, артроз крупных суставов, сопровождающиеся болевым синдромом Vertebral osteochondrosis, arthrosis of the large joints accompanied by pain syndrome	83 (51,8)	376 (46,6)
Пневмосклероз Pneumosclerosis	112 (70,0)	512 (63,5)
Хронический бронхит неуточненный Chronic bronchitis, unspecified	84 (52,5)	358 (41,6)
Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis	78 (48,8)	538 (62,5)
Катаракта Cataract	59 (36,9)	238 (27,6)
Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	28 (17,5)	130 (15,1)
Анемия Anemia	43 (26,9)*	173 (20,1)*
Глаукома Glaucoma	33 (20,6)*	111 (12,9)*
Макулярная дистрофия сетчатки Macular retinal dystrophy	17 (10,6)	92 (11,4)
Онкологические заболевания различных органов и тканей Oncological diseases of various organs and tissues	32 (20,0)	180 (22,3)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей Varicose veins of the lower extremities	41 (25,6)	232 (28,8)
Сахарный диабет 2-го типа Type 2 diabetes mellitus	31 (19,3)	163 (18,9)
Атеросклероз, стенозирующий периферические сосуды Atherosclerotic stenoses of the peripheral vessels	25 (15,6)* (только у мужчин) (only in men)	57 (6,7)*
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки Gastric and/or duodenal ulcer	25 (15,6)	118 (13,7)
Хронический холецистит, желчекаменная болезнь Chronic cholecystitis, gallstone disease	96 (60,0)	523 (64,9)
Аденома предстательной железы/доброкачественная гиперплазия предстательной железы Prostatic adenoma/benign prostatic hyperplasia	17 (10,6)	87 (10,1)
Хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма Chronic obstructive pulmonary disease/bronchial asthma	6 (6)	42 (51)
Гипотиреоз, требующий назначения тиреоидных гормонов Hypothyroidism requiring thyroid hormones	10 (6,25)	33 (4,09)
Двусторонняя нейросенсорная тугоухость Bilateral sensorineural hearing loss	152 (95,0)	738 (91,2)
Остеопороз Osteoporosis	9 (5,6) (только у женщин) (only in women)	14 (1,7) (только у женщин) (only in women)
Индекс коморбидности по Charlson Charlson comorbidity index	9,6 ± 2,2	8,8 ± 1,9

* $p \leq 0,05$ (двусторонний тест Фишера).

* $p \leq 0.05$ (two-sided Fisher test).

Таблица 4. Топическая характеристика исходов падений в стационаре у пациентов старческого возраста

Table 4. Topical characteristics of in-hospital fall outcomes for elderly patients

Травма Injury	Локализация Localization	Число случаев Number of cases
Перелом Fracture	Лучевая кость в типичном месте Radius in the usual place	2
	Шейка бедренной кости Neck of femur	8
	Рёбро/рёбра Rib/ribs	7
	Кости носа Basal bones	1
	V копчиковый позвонок Coccygeal vertebra V	1
Вывих Dislocation	Ключично-акромиальный сустав Acromioclavicular joint	1
	Плечевой сустав Shoulder joint	3
Рана Wound	Голова Head	3
	Конечности Extremities	4
Травма Injury	Коленный сустав Knee joint	2
	Локтевой сустав Elbow joint	1
Закрытая черепно-мозговая травма Closed-head injury		1

у 7 пациентов, вывихов — у 4, перелома костей — у 19, закрытой черепно-мозговой травмы — у 1 пациентки, кроме того, у 4 пациентов выявлены травмы суставов. В 2 случаях падения завершились летальным исходом (женщина 83 лет в результате развития перелома шейки бедра; женщина 94 лет — перелома костей носа и внутреннего кровотечения). Характерной особенностью падений, сопровождающихся травмой, было гендерное различие — значительное преобладание женщин (переломы в результате падения выявлены у 18 женщин и 1 мужчины). Из 34 пациентов с падением, сопровождающимся развитием травмы (табл. 4), были 29 женщин и 5 мужчин.

Для унификации обработки данных по ЛС нами был составлен список их международных непатентованных названий из листов назначений, куда также были внесены все компоненты комбинированных ЛС. Аудит листа назначений включал количество ЛС, а также время их назначения или отмены.

Также был проведен анализ по определению отношения шансов (odds ratio, OR) для каждого из рассматриваемых факторов риска (табл. 5). Из результатов анализа следует, что при 95 % доверительном интервале (ДИ) факторы возраста, полиморбидной отягощенности и лекарственного обременения приводят к увеличению риска падения у пациентов старческого возраста. Наиболее значимым фактором риска падений оказался возраст (OR 2,581; 95 % ДИ 1,7806–3,7414). К повышению риска падений также приводили увеличение полиморбидности (OR 1,9365; 95 % ДИ 1,3697–2,7377) и выраженность полипрагмазии (10 ЛС и более) (OR 1,3552; 95 % ДИ 0,7717–2,3801). При этом не обнаружено достоверных различий в показателях коморбидности у пациентов в исследуемых группах, однако, как было указано ранее, нами выявлены заболевания, способные повысить риск падений (патология органов зрения, атеросклероз периферических сосудов, анемия), которые не включены в шкалу расчета индекса коморбидности по Charlson.

Клинический случай

Пациентка Х., 92 лет, на 2-й день госпитализации перенесла падение, которое сопровождалось травмой — переломом шейки бедра. Для остеосинтеза пациентка была переведена в травматологическое отделение и прооперирована на 7-й день после травмы. Послеоперационный период осложнился развитием острого нарушения мозгового кровообращения на 12-е сутки после операции. Дальнейшее лечение и реабилитация пациентки проходили в условиях реанимации и неврологического отделения, составили 48 койко-дней и потребовали дополнительных ресурсов клиники. Таким образом, падение резко ухудшило состояние здоровья и качество жизни пациентки.

У пациентки отмечалось несколько факторов риска падения — возраст, полиморбидность (9 заболеваний, индекс коморбидности по Charlson 11) и полипрагмазия (ей было назначено 9 лекарственных препаратов, причем 4 из них относились к ЛСПРП).

Обсуждение

По полученным данным можно сделать несколько выводов о возможной причинно-следственной связи между возрастом, полиморбидностью, полипрагмазией и падениями у пациентов старческого возраста:

- риск падения увеличивается с возрастом;
- полиморбидность ассоциируется с повышенным риском падения;
- полипрагмазия наблюдалась в обеих группах пациентов старческого возраста, однако в группе пациентов, испытавших падение в стационаре, она была более выраженной;
- полипрагмазия возрастает с увеличением возраста и количества сопутствующих заболеваний;
- тяжесть травмы при падении не зависит от исследуемых нами факторов риска.

Таблица 5. Расчет отношения шансов факторов риска падений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями старческого возраста
Table 5. Calculation of odds ratio for fall risk factors in elderly patients with cardiovascular diseases

Фактор риска падений Fall risk factor	1-я группа (n = 160), n (%) 1 st group (n = 160), n (%)	2-я группа (n = 806), n (%) 2 nd group (n = 806), n (%)	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Возраст, лет: Age, years: старше 85 older than 85 младше 85 younger than 85	115 45	401 405	0,0001	2,581	1,7806–3,7414
Полиморбидность: Polymorbidity: более 8 заболеваний more than 8 diseases менее 8 заболеваний less than 8 diseases	97 63	357 449	0,0002	1,9365	1,3697–2,7377
Индекс коморбидности по Charlson: Charlson comorbidity index: более 12 higher than 12 менее 12 lower than 12	17 143	65 741	0,53	1,3552	0,7717–2,3801
Полипрагмазия: Polypragmasia: более 10 лекарственных средств more than 10 drugs менее 10 лекарственных средств less than 10 drugs	82 78	302 504	0,0019	1,7545	1,2472–2,468

Дополнительно следует отметить, что женщины относятся к более уязвимой категории и более склонны к падениям, особенно при увеличении возрастного показателя.

Заключение

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями старческого возраста, имеющих повышенный риск падений, должны обязательно выявляться прогности-

чески значимые факторы риска, к которым относятся возраст, полиморбидность, избыточное назначение ЛС. Из перечисленных факторов риска модифицируемым показателем является только полипрагмазия, причем снижение лекарственного бремени позволяет уменьшить риск падения. Минимизация общего количества получаемых ЛС как борьба с полипрагмазией, а также депрескрайбинг ЛСПРП могут способствовать снижению частоты падений у пациентов старческого возраста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. United Nations. World Population Prospects. The 2017 Revision. Available at: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf.
2. Всемирная организация здравоохранения. 10 фактов о старении и жизненном пути. Available at: http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing_facts. [World Health Organization. 10 facts about aging and life path. Available at: http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing_facts. (In Russ.)].
3. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. Consilium Medicum 2007;(12):29–34. [Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Drozdov B.N. Efremov L.I. Polypragmasia: Geriatric aspect of the problem. Consilium Medicum 2007;(12):29–34. (In Russ.)].
4. Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. и др. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12 (1):94–100. [Ushkalova E.A., Tkacheva O.N., Runikhina N.K. et al. Features of pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem. Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Radiology 2016;12(1):94–100. (In Russ.)].
5. Garin N., Olaya B., Moneta M.V. et al. Impact of multimorbidity on disability and quality of life in the Spanish older population. PLoS One 2014;9(11):e111498. DOI: 10.1371/journal.pone.0111498. PMID: 25375890.
6. Федеральная служба государственной статистики. Демографический прогноз до 2030 года. Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/. [Federal State Statistics

- Service. Demographic prognosis for 2030. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/. (In Russ.).
7. Sibley K.M., Voth J., Munce S.E. et al. Chronic disease and falls in community-dwelling Canadians over 65 years old: a population-based study exploring associations with number and pattern of chronic conditions. *BMC Geriatr* 2014;14:22. DOI: 10.1186/1471-2318-14-22. PMID: 24529293.
8. Vu T., Finch C.F., Day L. Patterns of comorbidity in community-dwelling older people hospitalised for fall-related injury: a cluster analysis. *BMC Geriatr* 2011;11:45. DOI: 10.1186/1471-2318-11-45. PMID: 21851627.
9. Wu C., Bell C.M., Wodchis W.P. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. *Drug Saf* 2012;35 (9):769–81. DOI: 10.2165/11599540-000000000-00000. PMID: 22823502.
10. Nobili A., Licata G., Salerno F. et al. SIMI Investigators Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67 (5):507–19. DOI: 10.1007/s00228-010-0977-0. PMID: 21221958.
11. Oliver D., Daly F., Martin F.C., McMurdo M.E. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital inpatients: a systematic review. *Age Ageing* 2004;33 (2):122–30. DOI: 10.1093/ageing/afh017. PMID: 14960426.
12. Richardson K., Bennett K., Kenny R.A. Polypharmacy including falls risk-increasing medications and subsequent falls in community-dwelling middle-aged and older adults. *Age Ageing* 2015;44 (1):90–6. DOI: 10.1093/ageing/afu141. PMID: 25313240.
13. Tinetti M.E., Han L., Lee D.S. et al. Antihypertensive medications and serious injuries in a national representative sample of older adults. *JAMA Intern Med* 2014;174 (4):588–95. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.14764. PMID: 24567036.
14. Woolcott J.C., Richardson K.J., Wiens M.O. et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169 (21):1952–60. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.357. PMID: 19933955.
15. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Падения — важная социальная проблема пожилых людей: основные механизмы развития и пути предупреждения. *Российский медицинский журнал* 2009;17(24):1614–21. [Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. Falls as an important social problem of the elderly: main mechanisms of development and ways of prevention. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2009;17 (24):1614–21. (In Russ.)].
16. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения «Падения». Август, 2017. Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/ru/>. [Falls. Fact Sheet of the World Health Organization. August 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/ru/>. (In Russ.)].
17. Cameron I.D., Chen J.S., March L.M. et al. Hip fracture causes excess mortality owing to cardiovascular and infectious disease in institutionalized older people: a prospective 5-year study. *J Bone Miner Res* 2010;25 (4):866–72. DOI: 10.1359/jbmr.091029. PMID: 19839771.
18. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture—effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporos Int* 2007;18 (12):1583–93. DOI: 10.1007/s00198-007-0403-3. PMID: 17566814.
19. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Анализ состояния оказания медицинской помощи и исходов у больных с переломом проксимального отдела бедра (данные популяционного исследования). *Остеопороз и остеопатии* 2011; (3):7–10. [Gladkova E.N., Khodyrev V.N., Lesnyak O.M. Analysis of the state of medical care and outcomes for patients with proximal femoral fracture (populational study data). *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases* 2011; (3):7–10. (In Russ.)].
20. von Lueder T.G., Atar D. Comorbidities and polypharmacy. *Heart Fail Clin* 2014;10 (2):367–72. DOI: 10.1016/j.hfc.2013.12.001. PMID: 24656112.
21. Скрипникова И.А. Падения — важный фактор риска переломов: причины и способы профилактики. *Consilium medicum* 2014; (6):28–33. [Skrpnikova I.A. Falls are an important risk factor for fractures: causes and ways of prevention. *Consilium medicum* 2014; (6):28–33. (In Russ.)].
22. Baranzini F., Diurni M., Ceccon F. et al. Fall-related injuries in a nursing home setting: Is polypharmacy a risk factor? *BMC Health Serv Res* 2009;9:228. DOI: 10.1186/1472-6963-9-228. PMID: 20003327.
23. Glab K.L., Wooding F.G., Tuiskula K.A. Medication-related falls in the elderly: mechanisms and prevention strategies. *Consult Pharm* 2014;29(6):413–7. DOI: 10.4140/TCP.n.2014.413. PMID: 25202895.
24. Kojima T., Akishita M., Nakamura T. et al. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 2011;11 (4):438–44. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2011.00703.x. PMID: 21545384.
25. Pan H.H., Li C.Y., Chen T.J. et al. Association of polypharmacy with fall-related fractures in older Taiwanese people: age- and gender-specific analyses. *BMJ Open* 2014;4(3):e004428. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004428. PMID: 24682575.
26. Vu T., Day L., Finch C.F. The burden of hospitalised fall-related injury in community-dwelling older people in Victoria: a database study. *Aust N Z J Public Health* 2014;38 (2):128–33. DOI: 10.1111/1753-6405.12156. PMID: 24690050.
27. Moncada L.V.V., Mire L.G. Preventing falls in older persons. *Am Fam Physician* 2017;96 (4):240–7. PMID: 28925664.
28. The American Geriatrics Society. AGS/ BGS clinical practice guideline: prevention of falls in older person (2010). Available at: http://www.americangeriatrics.org/health_care_professionals/clinical_practice/clinical_guidelines_recommendations/2010/.

Вклад авторов

Е.С. Ильина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

О.Т. Богова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

И.И. Синицина, С.Н. Пузин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Д.А. Сычев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

E.S. Ilina: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;

O.T. Bogova: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

I.I. Sinitsina, S.N. Puzin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

D.A. Sychev: developing the research design, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.С. Ильина/E.S. Ilina: <https://orcid.org/0000-0003-3012-551X>

И.И. Синицина/I.I. Sinitsina: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>

Д.А. Сычев/D.A. Sychev: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Клинико-генетические характеристики новых аллельных вариантов синдрома Моват–Вилсона, обусловленного мутациями в гене ZEB2

И. А. Акимова¹, Т. В. Маркова¹, Ф. А. Коновалов², А. В. Антоненц², Е. Л. Дадали¹

¹ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5

Контакты: Ирина Алексеевна Акимова akimova@med-gen.ru

К настоящему времени описано большое количество моногенных заболеваний и синдромов, в клинической картине которых наблюдаются судороги, задержка темпов психоречевого развития и дизморфические черты строения. Одним из наследственных синдромов со специфическим фенотипом является синдром Моват–Вилсона. Для его диагностики использовали комплекс методов обследования: генеалогический анализ, неврологический осмотр, оценку интеллектуального развития с помощью психологических тестов и секвенирование экзона нового поколения. В результате проведения секвенирования экзона по панели генов, ответственных за возникновение наследственных эпилепсий, выявлены 2 больных разного пола в возрасте 10 и 5 лет с ранее не описанными мутациями в гене ZEB2 в гетерозиготном состоянии. Клинические проявления заболевания у этих пациентов были разной степени выраженности, что можно объяснить с точки зрения функциональной значимости выявленных изменений. Разнообразие клинических проявлений одного и того же заболевания приводит к значительным трудностям в постановке диагноза, однако благодаря внедрению во врачебную практику метода секвенирования экзона нового поколения эффективность диагностики наследственных заболеваний и синдромов, верификация которых долгое время была затруднена, значительно повысилась.

Ключевые слова: синдром Моват–Вилсона, судороги, дизморфические черты, ген ZEB2

Для цитирования: Акимова И.А., Маркова Т.В., Коновалов Ф.А. и др. Клинико-генетические характеристики новых аллельных вариантов синдрома Моват–Вилсона, обусловленного мутациями в гене ZEB2. Нервно-мышечные болезни 2018;8(3):28–33.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-28-33

Clinical and genetic characteristics of new allele variants of the Mowat–Wilson syndrome caused by ZEB2 gene mutations

I. A. Akimova¹, T. V. Markova¹, F. A. Konovalov², A. V. Antonets², E. L. Dadali¹

¹Research Centre of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

²Genomed; Build. 5, 8 Podol'skoe Shosse, Moscow 115093, Russia

To date, a large number of monogenic diseases and syndromes, in the clinical picture of which there are convulsions, a psycho-speech development delay and dysmorphic features have been described. One of the hereditary syndromes with a specific phenotype is the Mowat–Wilson syndrome. To diagnose the syndrome, a set of survey methods was used: genealogical analysis, neurological examination, evaluation of intellectual development with the help of psychological tests, and sequencing of the new generation exome. As a result of sequencing exome on the panel of genes responsible for the emergence of hereditary epilepsy, two patients of different sex at the age of 10 and 5 years were identified with previously not described mutations in the ZEB2 gene in the heterozygous state. Clinical manifestations of the disease in these patients were of varying degrees of severity, which can be explained in terms of the functional significance of the changes detected. The variety of clinical manifestations of the same disease leads to considerable difficulties in diagnosing, however, due to the introduction of the next-generation sequencing in medical practice, the effectiveness of diagnosing hereditary diseases and syndromes, the verification of which has been difficult for a long time, has increased significantly.

Key words: Mowat–Wilson syndrome, seizures, dysmorphic features, gene ZEB2

For citation: Akimova I.A., Markova T.V., Konovalov F.A. et al. Clinical and genetic characteristics of new allele variants of the Mowat–Wilson syndrome caused by ZEB2 gene mutations. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(3):28–33.

Введение

К настоящему времени описано большое количество моногенных заболеваний и синдромов, в клинической картине которых наблюдаются судороги, задержка темпов психоречевого развития и дизморфические черты строения. Несмотря на то, что фенотипические признаки некоторых синдромов могут быть весьма специфичны, до недавнего времени их диагностика не выполнялась в связи со значительными размерами генов, ответственных за их возникновение, обуславливающих значимые экономические затраты на проведение молекулярно-генетических методов диагностики. Однако с появлением в клинической практике метода секвенирования нового поколения, позволяющего одновременно проводить анализ большого количества генов, существенно повысилась эффективность диагностики наследственных синдромов, в том числе их редких вариантов, клинические проявления которых не были известны широкому кругу врачей. Описание клинико-генетических характеристик таких синдромов позволяет расширить представления о полиморфизме их фенотипических проявлений и этиопатогенетических механизмах их возникновения.

Одним из наследственных синдромов со специфическим фенотипом является синдром Моват–Вилсона (СМВ), впервые описанный D.R. Mowat и соавт. в 1998 г., которые сообщили о 6 пациентах со снижением интеллекта, лицевыми дизморфиями, микроцефалией, задержкой физического и психоречевого развития и болезнью Гиршпрунга [1]. У 1 из этих больных при исследовании кариотипа выявлена делеция в области хромосомы 2q22–q23, что дало основание предположить, что ген, ответственный за заболевание, локализован в этом регионе. В 2001 г. рядом авторов были описаны больные с фенотипическими характеристиками СМВ, имеющие гетерозиготные мутации в гене *ZEB2* [2–6], locus которого картирован на длинном плече хромосомы 2. К настоящему времени в литературе описано более 170 больных с варибельным фенотипом СМВ и подтвержден аутосомно-доминантный тип его наследования. Выявлен широкий спектр фенотипических проявлений этого синдрома, который включает низкорослость, микроцефалию, синдром Гиршпрунга, гипотонию, судороги, гипоспадию, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, стеноз легочной артерии, крипторхизм, гипоплазию мозолистого тела, отсутствие речи и множественные лицевые дизморфии — глазной гипертелоризм, птоз, антимонголоидный разрез глаз, субмукозную расщелину неба, широко расставленные зубы [7, 8]. Однако при проведении клинико-генетических корреляций показано, что у больных с различными мутациями в гене *ZEB2* отмечена значительная варибельность как спектра, так и тяжести клинических проявлений.

Цель исследования — описание клинико-генетических характеристик 2 пациентов с СМВ, обуслов-

ленным ранее не описанными гетерозиготными мутациями в гене *ZEB2*.

Материалы и методы

Для диагностики синдрома использовали комплекс методов обследования: генеалогический анализ, неврологический осмотр, оценку интеллектуального развития с помощью психологических тестов (метод Векслера и тест Гудинафа) и секвенирование экзона нового поколения.

ДНК выделяли по стандартной методике. Секвенирование экзона проводили на секвенаторе Illumina NextSeq 500 со средним покрытием не менее 70–100x с использованием панели, включающей более 600 генов, мутации в которых ответственны за возникновение известных заболеваний и синдромов, сопровождающихся судорогами. Оценка патогенности варианта выполняли согласно рекомендациям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics, Американский колледж медицинской генетики и геномики) [9].

Выявленные при проведении массового параллельного секвенирования изменения нуклеотидной последовательности были подтверждены методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру с использованием олигонуклеотидных праймеров, комплементарных последовательностям, фланкирующим последовательность интрона 1 и экзона 10 гена *ZEB2* (NM_014795.3). Данные области были исследованы и у родителей больных.

У родителей пробандов были получены письменные информированные согласия на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Результаты

В результате проведения секвенирования экзона по панели генов, ответственных за возникновение наследственных эпилепсий, выявлено 2 больных разного пола в возрасте 10 и 5 лет с ранее не описанными мутациями в гене *ZEB2* в гетерозиготном состоянии.

Первый больной — мальчик 10 лет — единственный ребенок в семье. Родители здоровы, в родстве не состоят. Родился от 1-й физиологически протекавшей беременности, в срок, с массой тела 3200 г, длиной 52 см. Закричал сразу. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее психомоторное развитие протекало с задержкой. Голову держит с 5 мес, сидит с 10 мес, ходит без поддержки с 2 лет. С 3 лет стал говорить отдельные слова, с 4 — несколько фраз. На момент осмотра ребенок говорит простые фразы и выполняет несложные инструкции. Навыки опрятности и самообслуживания сформированы. Обучается во вспомогательной школе во 2-м классе. Успевает очень плохо. Рост ребенка составляет 140 см, масса тела — 37 кг. При осмотре выявлены малые признаки дизэмбриогенеза — большой

нос, полная нижняя губа, короткий филтр, оттопыренные деформированные ушные раковины с массивными повернутыми вперед мочками (рис. 1), а также гипоспадия и двусторонний крипторхизм. При неврологическом осмотре очаговой симптоматики не выявлено. Из анамнеза известно, что у ребенка в течение жизни трижды возникали фебрильные судороги (в 1,5; 3 и 6 лет) и по данным ночного электроэнцефалографического (ЭЭГ) мониторинга периодически регистрировалась мультирегиональная эпилептическая активность. К моменту осмотра ребенок не получает противосудорожную терапию, так как судорог не отмечалось в течение 4 лет. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга патологии не выявлено.

При выполнении секвенирования экзона по панели «Наследственные эпилепсии» у пробанда обнаружена ранее не описанная нуклеотидная замена с.-69-1G>C в интроне 1 гена *ZEB2*. На основании отсутствия этой нуклеотидной замены в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC и данных о том, что она нарушает канонический сайт сплайсинга,

выявленный аллельный вариант был отнесен к категории «вероятно патогенный». Проведена верификация мутации секвенированием по Сэнгеру, в результате которой наличие мутации у пробанда было подтверждено. У родителей данной мутации не обнаружено, что свидетельствует о ее происхождении *de novo*. Отсутствие варианта у родителей пробанда позволило отнести замену к категории «патогенный» и считать ее причиной заболевания у пациента. В пользу патогенности выявленной мутации могут также служить результаты, полученные С. Zweier и соавт., которые в 2006 г. обнаружили другую нуклеотидную замену в той же позиции у пациента с мягкой формой фенотипа СМВ [10].

Другая больная — девочка 5 лет, родилась от 4-й беременности (1-я беременность закончилась рождением здоровых монозиготных близнецов мужского пола; 2-я — замершая беременность в 8 нед; 3-я — медикаментозный аборт), протекавшей на фоне угрозы прерывания в 20 и 36 нед, от 2-х срочных родов, с массой тела 3200 г, длиной 51 см. Закричала сразу. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Родители здоровы, в родстве не состоят. Раннее психомоторное развитие протекало с задержкой. Голову держит с 5 мес, самостоятельно сидит с 8 мес, ходит с 1 года 6 мес на широкой основе с поднятыми и согнутыми в локтях руками и сложенными «в замок» кистями. С 2 мес родители девочки замечали у нее «застывания» несколько раз в день. При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга выявлена мультирегиональная эпилептиформная активность. На момент осмотра девочка получает противосудорожную терапию (Депакин Хроносфера и Зонегран), на фоне которой количество приступов уменьшилось до 1 в 6 мес и снизился индекс эпилептической активности на ЭЭГ. При проведении МРТ головного мозга структурной патологии не выявлено. На момент осмотра ребенок говорил несколько слов, однако простые инструкции не выполнял. Навыки опрятности и самообслуживания сформированы не полностью.

При осмотре ребенка в возрасте 5 лет выявлен дефицит роста и массы тела (рост 110 см, масса тела 17,5 кг, <3 центилей), а также уменьшение окружности головы, которая составляла 48 см. Также обнаружены типичные для СМВ дизморфические черты строения: удлиненное лицо с заостренным подбородком, правосторонний птоз века, ротированные кзади ушные раковины с большими, загнутыми вверх мочками, закругленный кончик носа с низкой перегородкой, короткий филтр, глубокий губной желобок, верхняя губа в виде «лука амура», толстая нижняя губа (рис. 2). При неврологическом осмотре очаговой неврологической симптоматики нет, присутствуют стереотипные движения в кистях. Девочка ходит без поддержки на широко расставленных ногах с согнутыми в локтевых суставах руками. С учетом особенностей походки и стереотипии, характерных для синдрома Ангельмана,



Рис. 1. Фото пациента 1
Fig. 1. Foto of patient number 1



Рис. 2. Фото пациента 2
Fig. 2. Foto of patient number 2

а также грубой задержки психоречевого развития и наличия судорог проведено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого синдром Ангельмана был исключен.

При проведении секвенирования экзона по панели «Наследственные эпилепсии» выявлена ранее не описанная делеция 4 нуклеотидов в гетерозиготном состоянии в экзоне 10 гена *ZEB2*, приводящая к сдвигу рамки считывания, с. 3100_3103delAAAG (p. Lys1034fs). Проведена верификация мутации секвенированием по Сэнгеру, в результате которого наличие мутации у пробанда было подтверждено. У родителей данной мутации не обнаружено, что свидетельствует о ее происхождении *de novo*.

Отсутствие этой замены у здоровых родителей пробанда и в контрольных выборках «1000 геномов», а также данные о том, что она приводит к нарушению синтеза полноразмерного белка, позволили считать выявленную замену патогенной и рассматривать ее в качестве причины заболевания у пациентки.

Обсуждение

К настоящему времени в литературе описано несколько сотен больных с мутациями в гене *ZEB2*, приводящими к возникновению широкой вариабельности клинических проявлений СМВ. Различия в спектре клинических проявлений и тяжести течения синдрома связаны с разным влиянием выявленных мутаций на функцию белкового продукта гена [10, 11].

Анализ данных литературы, посвященных описанию клинко-генетических характеристик СМВ, показал, что большинство детей рождаются от физиологически протекавшей беременности, в срок, с нормальными показателями роста и массы тела [7]. На 1 году жизни у всех детей отмечается задержка темпов психомоторного и физического развития, а также наличие специфических дизморфических черт, которые могут изменяться по мере роста ребенка. В младенчестве у больных часто обнаруживаются избыточная кожа на затылке и шее, редкие тонкие волосы, а также дизморфические черты строения лица: высокий лоб, глазной гипертелоризм, эпикант, седловидный нос с выдающимся закругленным кончиком, М-образная верхняя губа, узкий остроконечный подбородок, полная или вывернутая нижняя губа и большие развернутые кзади уши с поднятыми вверх мочками [8].

По частоте встречаемости признаки этого синдрома можно расположить в следующем порядке: умственная отсталость (от умеренной до тяжелой) — 100 %, лицевые дизморфии — 97 %, микроцефалия — 81 %, судороги — 73 %, болезнь Гиршпрунга — 57 %, гипоспадия и врожденные пороки сердца — 52 %, низкий рост — 46 %, гипоплазия или агенезия мозолистого тела — 43 %, крипторхизм — 36 % случаев [7]. Обычно способность к самостоятельной ходьбе формируется у детей к возрасту 15–18 мес. С момента начала самостоятельной ходьбы наблюдается специфическая походка на широко расставленных ногах с согнутыми в локтях руками.

К настоящему времени идентифицировано более 100 мутаций в гене *ZEB2*, содержащем 10 экзонов и кодирующем белок семейства «цинковых пальцев». Это семейство формирует одну из основных групп ДНК-связывающих белков — супрессоров транскрипции. Исследования *in vitro* у ооцитов *Xenopus* показали широкую экспрессию *ZEB2* на стадии гаструлы с более сильной экспрессией в нервных тканях и клетках нервного гребня на стадии нейрулы, что указывает на ключевую роль белка в развитии нейронов на стадии гаструлы [12].

Показано, что более 50 % всех мутаций сосредоточено в экзоне 8 гена. Основное количество патогенных мутаций являются делециями, приводящими к сдвигу рамки считывания, однако описаны и миссенс-замены и мутации сайта сплайсинга. При проведении клинко-генетических корреляций показано, что наиболее выраженный фенотип, характеризующийся сочетанием специфических дизморфических черт лица, болезни Гиршпрунга и значимого интеллектуального дефицита, возникает при наличии делеции и нонсенс-мутаций. Таким образом, по мнению ряда авторов, более тяжелое течение заболевания обусловлено гаплонедостаточностью [13].

Показано, что миссенс-мутации и мутации сайта сплайсинга обычно приводят к менее выраженным

лицевым дизморфиям и интеллектуальному дефициту. Подтверждением этому могут служить и фенотипические проявления у первого нашего больного с СМВ, с мутацией в интроне 1 гена *ZEB2*, с нарушением функционирования сайта сплайсинга, что можно объяснить образованием внутренне усеченного белка с ограничением функциональной активности. Мутация, сходная с таковой у нашего первого больного, была описана С. Zweier и соавт. в 2006 г. [10]. Авторы сообщили о 5-летнем мальчике с нерезко выраженными фенотипическими проявлениями СМВ и отсутствием интеллектуального дефицита. У больного нет патологических изменений по данным МРТ головного мозга и ультразвукового исследования внутренних органов. На видео-ЭЭГ присутствовала эпилептическая активность, однако судорог отмечено не было. Более мягкий фенотип больного авторы объясняют менее значимыми нарушениями функции белкового продукта при наличии мутации в сайте сплайсинга. Считается, что в этом случае нарушение структуры акцепторного сайта может приводить к вырезанию экзона 2 гена при сплайсинге и образованию внутренне усеченного белка, который будет содержать не 1214, а 1207 аминокислот.

У второй наблюдаемой нами больной с СМВ имеется делеция, не кратная 3 нуклеотидам, приводящая к сдвигу рамки считывания. Клинические проявления у нее более выражены, чем у первого больного, однако не достигают такой степени выраженности, как у других пациентов с такого типа мутациями. В частности, у нее отсутствуют синдром Гиршпрунга, врожденные пороки сердца и агенезия мозолистого тела. Это можно объяснить локализацией мутации в последнем — 10-м экзоне гена, которая может приводить к отсутствию в белке последних 180 аминокислотных остатков.

Таким образом, внедрение во врачебную практику метода секвенирования экзона нового поколения привело к значительному повышению эффективности диагностики наследственных заболеваний и синдромов, верификация которых долгое время была затруднена. Однако при трактовке результатов исследования врачом-генетиком в ряде случаев возникают диагностические проблемы, что связано с выявлением в генах большого числа ранее не описанных нуклеотидных замен, приводящих к возникновению вариабельных по тяжести и спектру фенотипических проявлений. В связи с этим описание больных с редкими клиническими синдромами и заболеваниями, обусловленными вновь выявленными мутациями, позволяет уточнить особенности их клинических проявлений и пополнить спектр патогенных мутаций в генах, ответственных за их возникновение.

Заключение

К настоящему времени описано большое количество моногенных заболеваний и синдромов, в клинической картине которых наблюдаются судороги, задержка темпов психоречевого развития и дизморфические черты строения. Одним из наследственных синдромов со специфическим фенотипом, является СМВ. К настоящему времени в литературе описано более 170 больных с вариабельным фенотипом СМВ и подтвержден аутосомно-доминантный тип его наследования. Выявлен широкий спектр фенотипических проявлений этого синдрома, который включает низкорослость, микроцефалию, синдром Гиршпрунга, гипотонию, судороги, гипоспадию, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, стеноз легочной артерии, крипторхизм, гипоплазию мозолистого тела, отсутствие речи и множественные лицевые дизморфии — глазной гипертелоризм, птоз, антимонолоидный разрез глаз, субмукозную расщелину неба, широко расставленные зубы.

При проведении клинко-генетических корреляций показано, что у больных с различными мутациями в гене *ZEB2* отмечена значительная вариабельность как спектра, так и тяжести клинических проявлений. Различия в спектре клинических проявлений и тяжести течения синдрома связаны с разным влиянием выявленных мутаций на функцию белкового продукта гена. Показано, что миссенс-мутации и мутации сайта сплайсинга обычно приводят к менее выраженным лицевым дизморфиям и интеллектуальному дефициту. В то время как делеции и нонсенс-мутации приводят к возникновению более тяжелого течения заболевания. Таким образом, по мнению ряда авторов, более тяжелое течение заболевания обусловлено гаплонедостаточностью. В качестве иллюстрации этого факта приведены примеры 2 пациентов с различными ранее не описанными мутациями в гене *ZEB2*. У первого больного с мутацией, влияющей на сайт сплайсинга, заболевание протекало в легкой форме, тогда как у второй пациентки с делецией клинические проявления более выражены.

Таким образом, широкий спектр клинических проявлений наследственных заболеваний, в том числе СМВ, определяется типом и локализацией мутации. Для наилучшего понимания этой взаимосвязи и увеличения данных о размахе клинического полиморфизма данного синдрома необходимо описание клинко-генетических характеристик пациентов с новыми аллельными вариантами СМВ, обусловленного мутациями в гене *ZEB2*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mowat D.R., Croaker G.D., Cass D.T. et al. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22-q23. *J Med Genet* 1998;35(8):617–23. DOI: 10.1136/jmg.35.8.617. PMID: 9719364.
2. Amiel J., Espinosa-Parrilla Y., Steffann J. et al. Large-scale deletions and SMADIP1 truncating mutations in syndromic Hirschsprung disease with involvement of midline structures. *Am J Hum Genet* 2001;69(6):1370–7. DOI: 10.1086/324342. PMID: 11595972.
3. Wakamatsu N., Yamada Y., Yamada K. et al. Mutations in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nature Genet* 2001;27(4):369–70. DOI: 10.1038/86860. PMID: 11279515.
4. Yamada K., Yamada Y., Nomura N. et al. Nonsense and frameshift mutations in ZFHX1B, encoding Smad-interacting protein 1, cause a complex developmental disorder with a great variety of clinical features. *Am J Hum Genet* 2001;69(6):1178–85. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2007.09.006. PMID: 11592033.
5. Moore S.W., Fieggen K., Honey E., Zaahl M. Novel ZEB2 gene variation in the Mowat – Wilson syndrome (MWS). *J Pediatr Surg* 2016;51 (2):268–71. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.070. PMID: 26852091.
6. Garavelli L., Mainardi P.C. Mowat – Wilson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:42. DOI: 10.1186/1750-1172-2-42. PMID: 17958891.
7. Wilson M., Mowat D., Dastot-Le Moal F. et al. Further delineation of the phenotype associated with heterozygous mutations in the ZFHX1B. *Am J Med Genet* 2003;119A (3):257–65. DOI: 10.1002/ajmg.a.20053. PMID: 12784289.
8. Rehman H.L., Bale S.J., Bayrak-Toydemir P. et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med* 2013;15(9):733–47. DOI: 10.1038/gim.2013.92. PMID: 23887774.
9. Zweier C., Horn D., Kraus C., Rauch A. Atypical ZFHX1B mutation associated with a mild Mowat–Wilson syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 2006;140A(8):869–72. DOI: 10.1002/ajmg.a.31196. PMID: 16532472.
10. Dastot-Le Moal F., Wilson M., Mowat D. et al. ZFHX1B mutations in patients with Mowat – Wilson syndrome. *Hum Mutat* 2007;28(4):313–21. DOI: 10.1002/humu.20452. PMID: 17203459.
11. Nitta K.R., Takahashi S., Haramoto Y. et al. The N-terminus zinc finger domain of Xenopus SIP1 is important for neural induction, but not for suppression of Xbra expression. *Int J Dev Biol* 2007;51(4):321–5. DOI: 10.1387/ijdb.062252kn. PMID: 17554684.
12. Zweier C., Temple I.K., Beemer F. et al. Characterisation of deletions of the ZFHX1B region and genotype-phenotype analysis in Mowat – Wilson syndrome. *J Med Genet* 2003;40(8):601–5. DOI: 10.1136/jmg.40.8.601. PMID: 12920073.

Вклад авторов

И.А. Акимова: написание текста рукописи;
Т.В. Маркова: обзор публикаций по теме статьи;
Ф.А. Коновалов: получение данных для анализа;
А.В. Антоненц: анализ полученных данных;
Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

I.A. Akimova: article writing;
T.V. Markova: reviewing of publications of the article's theme;
F.A. Konovalov: obtaining data for analysis;
A.V. Antonets: analysis of the obtained data;
E.L. Dadali: developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

И.А. Акимова/I.A. Akimova: <https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>
Ф.А. Коновалов/F.A. Konovalov: <https://orcid.org/0000-0001-6414-436X>
А.В. Антоненц/A.V. Antonets: <https://orcid.org/0000-0002-8074-1890>
Е.Л. Дадали/E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 05.01.2018. **Принята к публикации:** 14.09.2018.
Article received: 05.01.2018. **Accepted for publication:** 14.09.2018.

Хроническая боль, депрессия и когнитивные нарушения: тесные взаимосвязи

Н.В. Латышева^{1,2}, Е.Г. Филатова^{1,2}, Д.В. Осипова¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 10б

Контакты: Нина Владимировна Латышева ninalat@gmail.com

Более половины пациентов с хронической болью (ХБ) предъявляют жалобы на когнитивные нарушения (КН), которые снижают их трудоспособность и качество жизни. В статье представлен обзор исследований, продемонстрировавших объективные нарушения памяти, внимания, скорости мышления и исполнительной функции при ХБ. Также обсуждаются общие механизмы патогенеза КН и ХБ: нейропластичность в общих зонах головного мозга, нейромедиаторные и другие молекулярные механизмы. Представлен обзор общих патогенетических механизмов депрессии, ХБ и КН. Также приведено сравнение различных антидепрессантов в коррекции КН при депрессии и ХБ.

Ключевые слова: хроническая боль, депрессия, когнитивные нарушения, память, внимание

Для цитирования: Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Хроническая боль, депрессия и когнитивные нарушения: тесные взаимосвязи. Нервно-мышечные болезни 2018;8(3):34–42.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-34-42

Chronic pain, depression and cognitive impairment: a close relationship

N. V. Latysheva^{1,2}, E. G. Filatova^{1,2}, D. V. Osipova¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Alexander Vein Headache Clinic; 10b Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia

Over a half of chronic pain (CP) patients present with cognitive complaints, which increase their disability and impact quality of life. The paper reviews objective impairments in memory, attention, processing speed and executive function demonstrated in the CP population. The paper also reviews common pathology underlying cognitive impairment and CP: neuroplasticity in the shared brain areas, neurotransmitter and other molecular mechanisms. Common mechanisms in CP and depression precipitating cognitive impairment are also discussed. The paper also compares the potential of different antidepressants to improve cognitive functions in depression and CP.

Key words: chronic pain, depression, cognitive impairment, memory, attention

For citation: Latysheva N. V., Filatova E. G., Osipova D. V. Chronic pain, depression and cognitive impairment: a close relationship. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(3):34–42.

Введение

Хроническая боль (ХБ) — это боль, которая продолжается за пределами повреждения и длится более 3 мес. Она представляет собой сложное многофакторное состояние, которое оказывает существенное влияние на жизнь пациентов: физическое самочувствие, трудоспособность, настроение, социальную жизнь, сон, отдых и способность выполнять ежедневные дела [1]. Около 19 % взрослого населения страдают ХБ, которая ставит под серьезную угрозу их социально-трудовое функционирование и приводит к существенному снижению качества жизни [2]. Жалобы на ХБ составляют

около 20 % визитов к терапевту и врачу общей практики. Наиболее распространенной формой ХБ является хроническая боль в спине, также широко распространены головная боль (ГБ), боль в шее и суставах.

Помимо постоянной боли и сопутствующих эмоциональных и поведенческих нарушений серьезное снижение трудоспособности может быть также связанным с когнитивными нарушениями (КН). Так, N. Landrø и соавт. показали, что у 20 % пациентов с ХБ выявляются нейропсихологические проблемы, которые могут оказать существенное влияние на их способность выполнять работу, требующую повышенного внимания

[3]. У пациентов с генерализованной и нейропатической болью этот показатель был еще выше — у каждого 3-го пациента отмечено клинически значимое нарушение когнитивных функций.

Результаты многочисленных исследований показывают, что пациенты с различными видами ХБ часто предъявляют жалобы на нарушения памяти [4]. Распространенность когнитивных жалоб у пациентов с ХБ превышает таковую при других заболеваниях в общей практике. Нарушения памяти при ХБ проявляются в виде забывчивости, проблем с выполнением ежедневных дел и трудностей на работе. При этом на примере пациентов с остеоартритом показано, что нарушение исполнительной функции (ИФ), которая включает контроль внимания, рабочую память, планирование и другие функции, а не сама боль является основной причиной нарушения физического функционирования [5].

Виды когнитивных нарушений при хронической боли

Нарушения памяти у пациентов с ХБ проявляются в виде забывчивости, сложности вспомнить прочитанные книги и увиденные фильмы, проблемы с выполнением ежедневных дел и рабочих обязанностей.

При фибромиалгии — заболевании, являющемся классическим прототипом ХБ, — описан такой широко распространенный феномен, как фиброфог (фибротуман), который представляет собой сочетание КН, не всегда находящих подтверждение в объективных тестах. В то же время фибротуман оказывает значительное влияние на социально-трудовое функционирование [6]. Р. Bertolucci и соавт. показали, что у 50–80 % пациентов с фибромиалгией отмечается объективное снижение рабочей памяти, концентрации внимания и ИФ [7]. V. Tesio и соавт. также продемонстрировали нарушения долговременной памяти и способности к переключению внимания при фибромиалгии, что свидетельствует о снижении скорости мышления и психомоторных реакций [8].

Эти данные были подтверждены в многочисленных работах, в которых удалось продемонстрировать наличие объективных умеренных нарушений рабочей памяти и внимания у пациентов с другими формами ХБ [4, 9]. В метаанализ С. Веггума и соавт. [9] были включены 24 исследования пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины, хлыстовой травмой шеи, фибромиалгией и ревматоидным артритом. Для оценки различных аспектов рабочей памяти разными авторами использовался огромный арсенал методов исследования, включая задачи *n*-назад, тест на запоминание цифр, тест PASAT, тест замены цифровых символов DSST, тест Стернберга и тест Струпа. Это означает, что более выраженные нарушения касаются процессов, требующих наибольшего уровня внимания. Сложности переключения

внимания также были отмечены в различных исследованиях у пациентов с ХБ [10].

Помимо нарушения памяти и внимания при ХБ на первый план выходят нарушения ИФ. ИФ обеспечивается работой префронтальной коры (ПФК). А. Arkagian и соавт. показали, что у пациентов с ХБ значимое для качества жизни нарушение ИФ отмечается чаще, чем в популяции [11]. Клинически значимое нарушение ИФ выявлено по всем ее аспектам и особенно выражено в сфере контроля эмоций, принятия решений и рабочей памяти [12]. Помимо нарушения ИФ, К. Ferreira и соавт. также продемонстрировали снижение показателя по Монреальской шкале оценки когнитивных функций MoCA (Montreal Cognitive Assessment) и тесту внимания Струпа у пациентов с ХБ [13].

В то же время КН при ХБ отличаются от таковых при деменции. Фактически многие пациенты испытывают дефицит одной или большего числа когнитивных функций, таких как память, внимание, ИФ. Кроме того, в отдельных работах были показаны умеренно выраженные нарушения в языковой сфере по шкале MoCA [14] и трудности с называнием имен при фибромиалгии [15]. Эти нарушения не достигают степени деменции, не нарушая способности к самообслуживанию, и соответствуют синдрому умеренных КН.

В целом подавляющее большинство исследователей свидетельствуют о наличии КН у пациентов с различными видами ХБ, что доказано с использованием разнообразных валидизированных психометрических тестов. Более того, серьезные функциональные сложности возникают даже у некоторых пациентов при кажущемся отсутствии КН в обычных тестах. Так, D. Veldhuijzen и соавт. продемонстрировали сложности с вождением автомобиля у пациентов с ХБ, показавших нормальные результаты в тестах памяти и внимания [16]. У таких пациентов отрицательное влияние боли становится очевидным при повышении трудности заданий, а основные нарушения касаются ИФ высокого уровня [11].

Общие патогенетические механизмы хронической боли и когнитивных нарушений

Существует несколько теорий, которые могли бы объяснить генез КН при ХБ. Гипотеза отвлечения внимания говорит о том, что постоянная боль требует больших ресурсов внимания, «отвлекая» их на себя и оставляя меньшее количество когнитивных ресурсов для других задач [17]. Однако корреляция интенсивности боли с выраженностью КН отмечается относительно редко. Возможно, что у пациентов с ХБ наблюдаются нарушения распределения ресурсов внимания и склонность уделять особое внимание информации, связанной с текущей или возможной болью.

Однако данная теория не может объяснить наличие истинных КН у пациентов с ХБ. В то же время в этой группе пациентов выявлены значительные

структурные изменения в головном мозге. Данная дезадаптивная нейропластичность касается не только отделов с исключительно ноцицептивной и антиноцицептивной функцией, но и структур, отвечающих также за когнитивные функции. В частности, многими авторами показано снижение объема дорсолатеральной ПФК [18–20]. Объем серого вещества в коре головного мозга у пациентов с ХБ снижен на 5–11 %, что соответствует 10–20 годам нормального старения. Более того, степень потери серого вещества коррелировала с длительностью ХБ [19].

Снижение объема серого вещества в лобных, поясных и инсулярных отделах мозга, наблюдаемое при ХБ, также может лежать в основе КН у этих пациентов. R. Luerding и соавт. продемонстрировали корреляцию нарушений рабочей памяти с объемом серого вещества в лобных отделах и передней поясной извилине (ППИ) у пациентов с фибромиалгией [21]. При мигрени также показаны уменьшение объема серого вещества во фронтальных и парietальных отделах головного мозга и его связь со снижением ИФ [22].

Помимо структурных ряд авторов отмечают наличие функциональных изменений при ХБ, которые могут иметь отношение к развитию КН. Так, при различных болевых синдромах, включая ХБ в спине, комплексный регионарный болевой синдром, остеоартроз коленного сустава и фибромиалгию, описано повышение межнейронных связей в инсулярных отделах мозга [23, 24]. Снижение связей выявлено в лимбических отделах мозга, фронтальной коре, прекунеусе, парагиппокампальной области/ППИ [24]. Кроме того, было показано, что при ХБ нарушается нейрогенез в гипоталамусе [25]. В сочетании со снижением функциональных связей в кортиколимбических отделах мозга (особенно в префронтальных отделах, миндалевидном теле (МТ) и *nucleus accumbens*) эти изменения predisполагают к развитию когнитивных расстройств у пациентов с ХБ [26].

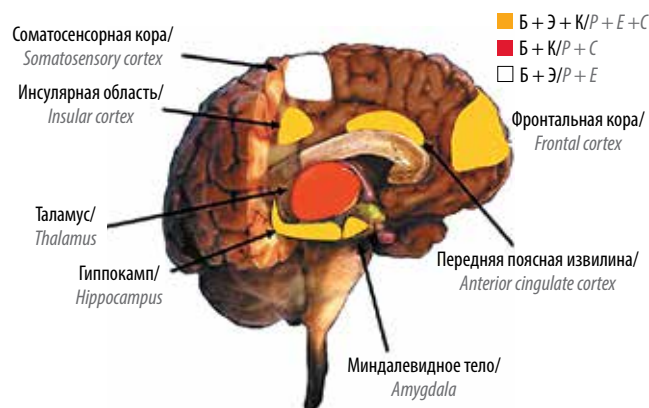
ППИ выполняет функции реле, соединяющего нейроны лобной коры, таламуса и МТ. Имея связи с другими лимбическими и кортикальными структурами, такими как передняя инсулярная область, базальные ганглии, лобно-теменные отделы коры, ППИ играет ведущую роль в восприятии, исполнительном контроле внимания, эмоциях, социальной когниции, подготовке и исполнении ответного действия. Также доказана роль ППИ в обработке болевой информации [27]. Обсуждается также роль ППИ при депрессии, а визуализационные исследования выявили снижение активности дорзальных отделов ППИ, гиперактивность ее вентральных отделов и снижение ее объема [28]. При ХБ в ППИ выявлены функциональные изменения с повышением выделения глутамата на пресинаптическом уровне.

МТ отвечает за поведенческое и вегетативное сопровождение эмоций, а ПФК, особенно ее медиаль-

ные и орбитальные отделы, — за когнитивные аспекты эмоциональных реакций. Однако в последние годы было показано, что МТ, орбитофронтальная кора и ППИ имеют общие функции и тесно взаимосвязаны [29]. На рисунке показано совпадение анатомических структур, отвечающих за боль, эмоции и когнитивные функции.

Помимо атрофических и функциональных изменений в общих анатомических структурах ХБ и КН объединяют общие молекулярные и нейрохимические механизмы. В частности, было показано, что провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 6, интерлейкин 1 β и фактор некроза опухоли α , могут напрямую модулировать активность нейронов в головном мозге и нейрогенез в гиппокампе [30]. Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов описано многими авторами при депрессии [31]. Эти вещества стимулируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и снижают синтез серотонина путем повышения активности индоламин-2,3-диоксигеназы. Хорошо известно, что провоспалительные цитокины играют роль в формировании феномена центральной сенситизации в процессе хронизации боли, а уровень противовоспалительных цитокинов при ХБ значительно снижен [32].

Различные нейротрансмиттеры также участвуют в происхождении боли и когнитивных функциях. При ХБ происходят изменения в нейромедиаторных системах в зонах мозга, отвечающих за когнитивные функции [20]. Доказана также роль моноаминов в обеспечении внимания. Одним из основных медиаторов, обеспечивающих функцию обучения и памяти, является глутамат. NMDA-рецепторы, на которые действует глутамат, также участвуют в развитии центральной сенситизации и феномена взвинчивания, которые лежат в основе хронизации боли. γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) блокирует выброс других медиаторов, замедляя передачу сенсорных сигналов. ГАМК также замедляет когнитивные процессы.



Общая анатомия структур, отвечающих за боль, эмоции и когнитивные нарушения. Б — боль; Э — эмоции; К — когнитивные функции
General anatomy of structures responsible for pain, emotions, and cognitive disorders. P — pain; E — emotions; C — cognitive functions

Среди всех рецепторов серотонина, наиболее изученными в плане влияния на когнитивные функции являются рецепторы 5-НТЗ. Эти рецепторы в основном локализованы на ГАМКергических нейронах в ПФК, где они участвуют в регуляции холинергических, дофаминергических и глутаматергических путей, а также в гиппокампе [33]. Антагонист 5-НТЗ рецепторов ондансетрон улучшает обучаемость и память в животных моделях КН. Новый антидепрессант вортиоксетин (Бринтелликс), обладающий антагонистическим действием на 5-НТЗ рецепторы, — единственный антидепрессант, напрямую улучшающий когнитивные функции [34].

Ацетилхолин также играет существенную роль в обеспечении когнитивных функций. Однако в последние годы появляются данные о том, что этот медиатор тоже обладает антиноцицептивными функциями, действуя как на спинальном, так и на супраспинальном уровнях (ПФК, МТ, инсулярные отделы, ППИ) [35].

В течение последних лет результаты более 20 исследований показали наличие структурных изменений головного мозга. Во всех исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с ХБ изменения в сером веществе обнаруживаются в строго определенных зонах мозга, участвующих в обработке боли: поясная извилина, орбитофронтальная кора, инсулярные отделы и дорзальная часть ствола. Также изменения выявлены в таламусе, дорсолатеральной ПФК, базальных ганглиях и гиппокампе. В этих отделах наблюдается атрофия и потеря серого вещества. Кроме того, выраженность этих изменений коррелирует с длительностью болевого синдрома [19]. Поскольку большая часть данных отделов головного мозга также участвует в когнитивных функциях, становится понятно, что ХБ и КН тесно взаимосвязаны.

Деадаптивная нейропластичность хорошо изучена на примере хронической мигрени. В частности, было показано, что на фоне повторяющихся приступов боли происходит накопление железа в отделах, отвечающих за центральную обработку болевой информации: околосредовом сером веществе (ОСВ), бледном шаре, красном ядре и скорлупе [36]. Благодаря широким связям со структурами ноцицептивных и антиноцицептивных систем нарушения в структуре ОСВ могут приводить к нарушениям в тригеминоvascularной системе и гипервозбудимости корковых отделов мозга и дальнейшему учащению приступов ГБ.

С. Mainiero и соавт. показали, что повторные приступы мигрени также усиливают функциональные связи между ОСВ и другими отделами мозга, включая ПФК, ППИ и МТ, нарушая их функцию и повышая возбудимость [37]. Кроме того, было продемонстрировано снижение объема серого вещества в этих структурах [38]. Данные изменения могут лежать в основе КН, выявленных у пациентов с хронической мигренью [14].

При самой тяжелой форме ГБ — лекарственно-индуцированной — на фоне хронической мигрени также описано значительное снижение объема серого вещества в структурах, отвечающих за обработку болевой информации и когнитивные функции (ПФК, ППИ, инсулярная область и прекунеус), а также повышение объема серого вещества в ОСВ, таламусе и стриатуме [39]. Многие из этих изменений коррелируют с частотой и длительностью анамнеза ГБ [40]. У пациентов с лекарственно-индуцированной ГБ также описаны существенные нарушения ИФ (принятие решения) [41].

Эти дезадаптивные нейропластические изменения обычно обратимы после успешного лечения. Так, в работе S. Gwilym и соавт. показано полное восстановление объема дорсолатеральной ПФК после операции по поводу остеоартроза тазобедренного сустава [42]. В.А. Головачева и соавт. продемонстрировали уменьшение выраженности КН у пациентов с хронической ежедневной ГБ на фоне комплексного лечения [43]. Поскольку такие изменения в головном мозге частично обратимы после излечения болевого синдрома, они, по-видимому, являются следствием постоянной дисфункции ноцицептивных структур и центральной сенситизации, лежащей в основе ХБ любой локализации.

В то же время эти изменения обратимы только до определенной, не до конца изученной на данный момент, степени. Например, выраженность КН при мигрени коррелирует с ее частотой [44]. Процесс восстановления нейронов также затруднен у пациентов с длительным анамнезом ХБ. Показано, что объем орбитофронтальной коры может служить предиктором успешности лечения ХБ [39]. При этом отмечается отрицательная корреляция длительности анамнеза ГБ с объемом серого вещества в лобной коре, прекунеусе и гиппокампе [45]. Кроме того, при наиболее устойчивых к лечению болевых синдромах, например при лекарственно-индуцированной ГБ, гипометаболизм орбитофронтальной коры может сохраняться даже после успешной детоксикации (отмены злоупотребляемых анальгетиков) [46].

Таким образом, ХБ и КН имеют целый ряд общих патогенетических механизмов:

- конкуренция за когнитивные ресурсы, например внимание;
- нейропластические изменения в головном мозге;
- нейрoхимические нарушения.

ХБ использует когнитивные ресурсы, изменяет нейропластичность и влияет на активность различных химических веществ и нейромедиаторов. Эти процессы протекают в сложной сети взаимосвязанных отделов головного мозга, также обеспечивающих когнитивные функции, что приводит к формированию устойчивых КН у пациентов с ХБ. Деадаптивная нейропластичность, которая лежит в основе ХБ и сопутствующих КН, обычно обратима после успешного лечения. Однако у многих пациентов отмечено сохранение нейропластических изменений (снижение

метаболизма) в ПФК даже после наступления клинического улучшения. Это может лежать в основе развития стойких КН у таких пациентов.

Взаимосвязь между хронической болью, депрессией и когнитивными нарушениями

Когнитивный дефицит — как субъективный, так и объективный — относительно подробно изучен при большой депрессии, а его наличие у пациентов с депрессией считается доказанным [47, 48]. Хорошо известно, что такие нарушения также высококоморбидны с ХБ. Аффективные нарушения, а также сопутствующие нарушения сна могут быть причиной когнитивных проблем у пациентов с ХБ.

КН, описанные как сниженная способность к сосредоточению и вниманию, являются критерием диагноза депрессивного эпизода в современных классификациях DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5) и МКБ-10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра). КН при депрессии затрагивают такие функции, как внимание, ИФ, скорость обработки информации и память [49]. На фоне лечения антидепрессантами обычно происходит улучшение когнитивных функций, однако у большого числа пациентов эти симптомы сохраняются и после достижения ремиссии самой депрессии [50], нарушая социальное и трудовое функционирование.

В связи с этим некоторые авторы высказывают предположения о нейротоксическом характере депрессии. Так, недавно проведенный метаанализ показал, что снижение объема гиппокампа отмечается у пациентов с длительностью депрессии >1 года и имеющих >1 депрессивного эпизода в анамнезе [51]. В другом метаанализе также была продемонстрирована взаимосвязь между числом депрессивных эпизодов и выраженностью снижения объема гиппокампа [52]. Снижение объема серого вещества при депрессии также описано в лобной и орбитофронтальной коре, поясной извилине и стриатуме [53]. Сегодня даже высказываются предположения о том, что рекуррентная депрессия является фактором риска мягких КН и деменции [54]. Таким образом, рекуррентная депрессия рассматривается как прогрессирующее нейротоксическое заболевание.

Хроническое воздействие эндогенных глюкокортикоидов оказывает особое отрицательное влияние на клетки гиппокампа [49]. Длительное воздействие стресса приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Гиперстимуляция глюкокортикоидных рецепторов приводит к гиперактивации глутаматергических NMDA-рецепторов [55]. Эти процессы активируют синтез активных форм кислорода и снижают синтез фактора роста нервов (brain-derived neurotrophic factor — BDNF), который защищает структуру и функцию нейронов. Большое число авторов подтвердили значимую роль реактивных форм

кислорода в прогрессировании КН при рекуррентной депрессии [49]. Это в итоге приводит к апоптозу и гибели клеток гиппокампа. ПФК также крайне чувствительна к стрессу. Синтез глюкокортикоидов приводит к нейродегенеративным изменениям в ПФК [56]. Кроме того, избыточный выброс глюкокортикоидов в надпочечниках повышает синтез провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α и интерлейкин 6) [57]. Это может также оказать нейротоксическое влияние на нервную систему, а экспериментальный антагонист глюкокортикоидных рецепторов RU-486 улучшает когнитивные функции при биполярном расстройстве [58].

Однако наличие депрессии не может полностью объяснить присутствие КН у пациентов с ХБ. В частности, в своих исследованиях V. Tesio и соавт. и A. Arkarian и соавт. не продемонстрировали взаимосвязи между субъективными КН и симптомами депрессии и тревоги [8, 11]. В работе B. Dick и соавт. также было показано, что КН не связаны с депрессией, тревогой и интенсивностью боли [59]. K. Ferreira и соавт. отметили, что наличие ХБ является независимым прогностическим фактором снижения когнитивных функций и не зависит от наличия коморбидных заболеваний, включая депрессию, тревогу и качество сна [13].

Влияние других факторов на выраженность и наличие когнитивных расстройств также неоднозначно. Интенсивность боли в большинстве исследований представляется не имеющей существенного значения для развития когнитивных расстройств [8]. Другие авторы отметили, что выраженность когнитивных расстройств у пациентов с ХБ не зависит также от возраста, пола и уровня образования [60, 61]. Так, показано, что, несмотря на то, что у пожилых пациентов степень выраженности когнитивных расстройств выше, чем у молодых, эти когнитивные расстройства были также более выражены по сравнению с лицами той же возрастной группы, не страдающими ХБ [10].

Таким образом, у большой доли пациентов с ХБ отмечаются субъективные и объективные КН, которые оказывают существенное влияние на социальное и трудовое функционирование. В большей степени эти КН у таких пациентов являются отражением коморбидной депрессии, которая очень часто игнорируется неврологами. В то же время аффективные нарушения играют важную, но не единственную роль в развитии КН у пациентов с ХБ. Большое значение в происхождении КН имеют патологические процессы в ноцицептивных и антиноцицептивных системах, лежащих в основе хронизации боли.

Влияние антидепрессантов на патофизиологические механизмы когнитивных нарушений

Точное понимание тесных анатомических и функциональных взаимосвязей между процессами, лежащими в основе депрессии, ХБ и КН, имеет важное

значение для терапии. На протяжении многих лет появляются данные о том, что препараты, традиционно называемые антидепрессантами, имеют гораздо более широкий спектр действия. Некоторые антидепрессанты обладают уникальными свойствами, в разной мере сочетая антидепрессивное, анальгетическое и прокогнитивное действия.

Антиноцицептивные функции антидепрессантов связаны с увеличением содержания серотонина и норадреналина в нисходящих противоболевых системах. При этом антиноцицептивным действием обладает стимуляция только серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} и 5-HT₂, но не 5-HT₃ [62]. Помимо собственного антиноцицептивного действия, норадреналин модулирует выделение субстанции P. Эта молекула играет важную роль в генезе центральной сенситизации, а ее содержание также повышено у пациентов с депрессией [30]. В основе центральной сенситизации находится активация глутаматных NMDA-рецепторов. Дофамин также имеет важное значение в генезе ХБ — в модуляции боли участвуют рецепторы D₂.

Помимо описанных выше нейромедиаторных изменений, в развитии депрессии, ХБ и КН важную роль играют нейропластические процессы в головном мозге. Длительный прием антидепрессантов способствует адаптивной нейропластичности несколькими путями. Во-первых, увеличение моноаминовых нейромедиаторов и их действие на постсинаптические рецепторы приводят к активации аденилатциклазы, превращению аденозинтрифосфата в циклический аденозинмонофосфат и активации CRE-связывающего белка [63]. В результате происходит экспрессия многих белков, обеспечивающих нейропластичность гиппокампа, таких как BDNF и GluR1-субъединиц AMPA-рецепторов.

Кроме того, антидепрессанты могут инактивировать NMDA-рецепторы, что приведет к повышению экспрессии BDNF [30]. Также антидепрессанты повышают экспрессию GluR1-субъединиц AMPA-рецепторов и усиливают их функцию, что также вызывает экзцитоз BDNF. Это приводит к защитной нейропластичности в гиппокампе, ПФК и МТ. Антидепрессанты также напрямую усиливают синаптогенез нейронов гиппокампа и межнейронные взаимосвязи, блокируют эффект стресса и усиливают нейрогенез в гиппокампе путем активации рецепторов HT_{1A} [64].

Однако, как и антиноцицептивный эффект, воздействие на когнитивные функции у антидепрессантов существенно различается. Так, в ходе крупного проспективного исследования С. Shilyansky и соавт. продемонстрировали отсутствие улучшения по всем аспектам когнитивных функций (внимание, ИФ, когнитивная гибкость, вербальная память, рабочая память, скорость принятия решения, скорость обработки информации и скорость психомоторных реакций) на фоне лечения эсциталопрамом, сертралином и венлафаксином МВ на протяжении 8 нед даже

у пациентов, у которых наблюдалась ремиссия депрессивной симптоматики [65].

Ввиду общности патофизиологических процессов, лежащих в основе депрессии, ХБ и КН, особую роль приобретает новый мультимодальный антидепрессант вортиоксетин. В отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), препарат является антагонистом рецепторов HT₃, что приводит к отмене блокирующего влияния ГАМК и увеличению выделения глутамата в ПФК и гиппокампе. Под действием вортиоксетина также повышается выделение ацетилхолина, гистамина и дофамина [66], что положительно сказывается на когнитивных функциях. Кроме того, обладая более селективным действием на серотониновые рецепторы (антагонизм HT₃), по сравнению с СИОЗС, препарат может иметь более выраженное антиноцицептивное действие при ХБ.

В отличие от СИОЗС, вортиоксетин повышает выделение глутамата, блокируя супрессию активности пирамидных нейронов ПФК и гиппокампа под влиянием серотонина, что приводит к увеличению их активности и усилению длительной потенциации, нейрональной пластичности и формированию воспоминаний. Этот механизм может объяснить прямой прокогнитивный эффект, которым вортиоксетин обладает в дополнение к антидепрессантному действию. В частности, в отличие от эсциталопрама и дулоксетина, вортиоксетин повышает активность лобной коры благодаря антагонизму к рецепторам 5-HT₇ и 5-HT₃ и агонизму к рецепторам 5-HT_{1A} [67]. При этом воздействие вортиоксетина на глутаматные пути не приводит к чрезмерному повышению его выделения (как это происходит при стрессе). Под действием вортиоксетина происходят только повышение функции нейронов и развитие антидепрессантного и прокогнитивного действия за счет непрямого усиления глутаматергической передачи в ключевых зонах мозга, отвечающих за когнитивные функции. В исследованиях было показано, что лечение вортиоксетином не приводит к повышению внеклеточного содержания глутамата в вентральном отделе гиппокампа и ПФК [66].

В отличие от СИОЗС, которые повышают, в основном, 5-HT, вортиоксетин также увеличивает уровни гистамина, норадреналина и дофамина, что способствует его прокогнитивному действию и усиливает антиноцицептивное. Норадреналин играет существенную роль в когнитивных функциях и внимании, а его антиноцицептивное действие доказано и, возможно, превышает эффект серотонина. Также было показано, что, в отличие от флуоксетина, вортиоксетин активирует экспрессию генов, обеспечивающих нейропластичность [68]. В экспериментальных моделях препарат также усиливает пролиферацию клеток гиппокампа быстрее, чем флуоксетин.

Такое уникальное, отличное от всех остальных антидепрессантов мультимодальное действие приводит

к ощутимым клиническим преимуществам. Так, в новом сетевом метаанализе В. Вауне и соавт. показали, что, в отличие от всех остальных классов антидепрессантов, терапия вортиоксетином приводит к статистически значимому улучшению когнитивных функций [34].

Таким образом, длительный прием антидепрессантов обладает защитным действием для головного мозга. Однако в ситуации тесной патогенетической взаимосвязи ХБ, депрессии и КН особую роль играет препарат вортиоксетин, так как он может оказать положительное действие на уровень депрессии, механизмы ХБ и обладает доказанным прокогнитивным эффектом при существенно лучшей переносимости по сравнению с препаратами, традиционно используемыми в лечении ХБ.

Заключение

Более половины пациентов с ХБ предъявляют жалобы на КН, которые снижают их трудоспособность и качество жизни. Нарушения памяти, внимания, скорости мышления и ИФ при ХБ существуют объективно и достаточно хорошо изучены. КН и ХБ имеют общие механизмы патогенеза: нейропластичность в общих зонах головного мозга, нейромедиаторные и другие молекулярные механизмы. Депрессия, которая высококоморбидна всем типам ХБ, также является существенным фактором, приводящим к развитию КН. Необходимы дальнейшие исследования факторов, способствующих развитию ХБ и сопутствующих КН, а также изучение обратимости КН на фоне лечения ХБ и депрессии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prefontaine K., Rochette A. A literature review on chronic pain: the daily overcoming of a complex problem. *Br J Occupat Ther* 2013;76(6):280–6. DOI: 10.4276/030802213x13706169932905.
2. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287–333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. PMID: 16095934.
3. Landrø N., Fors E., Våpenstad L. et al. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain* 2013;154(7):972–7. DOI: 10.1016/j.pain.2013.01.013. PMID: 23473784.
4. Mazza S., Frot M., Rey A. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;87(Pt B): 183–92. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.006. PMID: 28797640.
5. Morone N., Abebe K., Morrow L. et al. Pain and decreased cognitive function negatively impact physical functioning in older adults with knee osteoarthritis. *Pain Med* 2014;15(9):1481–7. DOI: 10.1111/pme.12483. PMID: 25040845.
6. Bell T., Trost Z., Buelow M. et al. Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2018;40(7):698–714. DOI: 10.1080/13803395.2017.1422699. PMID: 29388512.
7. Bertolucci P., de Oliveira F. Cognitive impairment in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(7):344. DOI: 10.1007/s11916-013-0344-9. PMID: 23709236.
8. Tesio V., Torta D., Colonna F. et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(1):143–50. DOI: 10.1002/acr.22403. PMID: 25047247.
9. Berryman C., Stanton T.R., Bowering J. et al. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013;154(8):1181–96. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.002. PMID: 23707355.
10. Moriarty O., Ruane N., O’Gorman D. et al. Cognitive impairment in patients with chronic neuropathic or radicular pain: an interaction of pain and age. *Front Behav Neurosci* 2017;11:100. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00100. PMID: 28659771.
11. Apkarian A., Sosa Y., Krauss B. et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain* 2004;108(1–2):129–36. DOI: 10.1016/j.pain.2003.12.015. PMID: 15109516.
12. Baker K., Gibson S., Georgiou-Karistianis N. et al. Everyday executive functioning in chronic pain: specific deficits in working memory and emotion control, predicted by mood, medications, and pain interference. *Clin J Pain* 2016;32(8):673–80. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000313. PMID: 26626294.
13. Ferreira K., Oliver G., Thomaz D. et al. Cognitive deficits in chronic pain patients, in a brief screening test, are independent of comorbidities and medication use. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(5):361–6. DOI: 10.1590/0004-282X20160071. PMID: 27191230.
14. Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(2):10–6. [Latysheva N.V., Filatova E.G., Osipova D.V. Memory and attention deficit in chronic migraine. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):10–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-10-16.
15. Leavitt F., Katz R. Speed of mental operations in fibromyalgia: a selective naming speed deficit. *J Clin Rheumatol* 2008;14(4):214–8. DOI: 10.1097/rhu.0b013e31817a2472. PMID: 18636019.
16. Veldhuijzen D., van Wijck A., Wille F. et al. Effect of chronic nonmalignant pain on highway driving performance. *Pain* 2006;122(1–2):28–35. DOI: 10.1016/j.pain.2005.12.019. PMID: 16495013.
17. Eccleston C. Chronic pain and attention: a cognitive approach. *Br J Clin Psychol* 1994;33(Pt 4):535–47. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1994.tb01150.x. PMID: 7874045.
18. Baliki M., Schnitzer T., Bauer W., Apkarian A.V. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One* 2011;6(10):e26010. DOI: 10.1371/journal.pone.0026010. PMID: 22022493.
19. Apkarian A., Sosa Y., Sonty S. et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24(46):10410–5. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004. PMID: 15548656.
20. Moriarty O., McGuire B., Finn D. The effect of pain on cognitive function:

- a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol* 2011;93(3):385–404. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002. PMID: 21216272.
21. Luerding R., Weigand T., Bogdahn U. et al. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 2008;131(Pt 12):3222–31. DOI: 10.1093/brain/awn229. PMID: 18819988.
22. Foti M., Lo Buono V., Corallo F. et al. Neuropsychological assessment in migraine patients: a descriptive review on cognitive implications. *Neurol Sci* 2017;38(4):553–62. DOI: 10.1007/s10072-017-2814-z. PMID: 28101762.
23. Baliki M., Petre B., Torbey S. et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci* 2012;15(8):1117–9. DOI: 10.1038/nn.3153. PMID: 22751038.
24. Fallon N., Chiu Y., Nurmikko T., Stancak A. Functional connectivity with the default mode network is altered in fibromyalgia patients. *PLoS One* 2016;11(7):e0159198. DOI: 10.1371/journal.pone.0159198. PMID: 27442504.
25. Grilli M. Chronic pain and adult hippocampal neurogenesis: translational implications from preclinical studies. *J Pain Res* 2017;10:2281–6. DOI: 10.2147/JPR.S146399. PMID: 29033604.
26. Vachon-Preseau E., Tetreault P., Petre B. et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain* 2016;139(Pt 7):1958–70. DOI: 10.1093/brain/aww100. PMID: 27190016.
27. Barthas F., Sellmeijer J., Hugel S. et al. The anterior cingulate cortex is a critical hub for pain-induced depression. *Biol Psychiatry* 2015;77(3):236–45. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.08.004. PMID: 25433903.
28. Ebert D., Ebmeier K. The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry* 1996;39(12):1044–50. DOI: 10.1016/0006-3223(95)00320-7. PMID: 8780840.
29. Salzman C., Fusi S. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:173–202. DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135256. PMID: 20331363.
30. Nekovarova T., Yamamoto A., Vales K. et al. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? *Frontiers in Behavioral Neurosci* 2014;8:99. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00099. PMID: 24723864.
31. Bai Y., Chiou W., Su T. et al. Proinflammatory cytokine associated with somatic and pain symptoms in depression. *J Affect Disord* 2014;155:28–34. DOI: 10.1016/j.jad.2013.10.019. PMID: 24176538.
32. Uçeyler N., Valenza R., Stock M. et al. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2656–64. DOI: 10.1002/art.22026. PMID: 16871547.
33. Cowen P., Sherwood A. The role of serotonin in cognitive function: evidence from recent studies and implications for understanding depression. *J Psychopharmacol* 2013;27(7):575–83. DOI: 10.1177/0269881113482531. PMID: 23535352.
34. Baune B., Brignone M., Larsen K. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018;21(2):97–107. DOI: 10.1093/ijnp/pyx070. PMID: 29053849.
35. Naser P., Kuner R. Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain. *Neurosci* 2018;387:135–48. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.08.049. PMID: 28890048.
36. Aurora S., Brin M.F. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache* 2017;57(1):109–25. DOI: 10.1111/head.12999. PMID: 27910097.
37. Mainiero C., Boshyan J., Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol* 2011;70(5):838–45. DOI: 10.1002/ana.22537. PMID: 22162064.
38. Kim J., Suh S., Seol H. et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 2008;28(6):598–604. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01550.x. PMID: 18422725.
39. Riederer F., Marti M., Luechinger R. et al. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(7):517–25. DOI: 10.3109/15622975.2012.665175. PMID: 22746999.
40. Lai T., Wang S. Neuroimaging findings in patients with medication overuse headache. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22(1):1. DOI: 10.1007/s11916-018-0661-0. PMID: 29340793.
41. Biagiatti B., Grazzi L., Gambini O. et al. Decision-making deficit in chronic migraine patients with medication overuse. *Neurol Sci* 2012;33 Suppl 1: S151–5. DOI: 10.1007/s10072-012-1071-4. PMID: 22644192.
42. Gwilym S., Filippini N., Douaud G. et al. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum* 2010;62(10):2930–40. DOI: 10.1002/art.27585. PMID: 20518076.
43. Головачева В.А., Парфенов В.А., Головачева А.А. Когнитивные жалобы и нарушения у пациентов с хронической ежедневной головной болью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2017;9(4):55–9. [Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Golovacheva A.A. Cognitive complaints and disorders in patients with chronic daily headache. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2017;9(4):55–9. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-4-55-59.
44. Costa A., Sansalone A., Squillace A. et al. Self-referred cognitive impairment in migraine patients. *J Headache Pain* 2015;16:A149. DOI: 10.1186/1129-2377-16-S1-A149. PMID: 28132239.
45. Lai T., Protsenko E., Cheng Y. et al. Neural plasticity in common forms of chronic headaches. *Neural Plast* 2015;2015:205985. DOI: 10.1155/2015/205985. PMID: 26366304.
46. Fumal A., Laureys S., Di Clemente L. et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006;129(2):543–50. DOI: 10.1093/brain/awh691. PMID: 16330505.
47. Lam R., Kennedy S., McIntyre R. et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry* 2014;59(12):649–54. DOI: 10.1177/070674371405901206. PMID: 25702365.
48. McIntyre R., Soczynska J., Woldeyohannes H. et al. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Compr Psychiatry* 2015;56:279–82. DOI: 10.1016/j.comppsych.2014.08.051. PMID: 25439523.
49. Carvalho A., Miskowiak K., Hyphantis T. et al. Cognitive dysfunction in depression – pathophysiology and novel targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014;13(10):1819–35.

- DOI: 10.2174/1871527313666141130203627. PMID: 25470397.
50. Yamamoto T., Shimada H. Cognitive dysfunctions after recovery from major depressive episodes. *Appl Neuropsychol Adult* 2012;19(3):183–91. DOI: 10.1080/09084282.2011.643959. PMID: 23373604.
 51. McKinnon M., Yücel K., Nazarov A. et al. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34(1):41–54. PMID: 19125212.
 52. Videbech P., Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004;161(11):1957–66. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.11.1957. PMID: 15514393.
 53. Arnone D., McIntosh A., Ebmeier K. et al. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(1):1–16. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.05.003. PMID: 21723712.
 54. Gao Y., Huang C., Zhao K. et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28(5):441–9. DOI: 10.1002/gps.3845. PMID: 22815126.
 55. Gould E., McEwen B., Tanapat P. et al. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997;17(7):2492–8. DOI: 10.1523/jneurosci.17-07-02492.1997. PMID: 9065509.
 56. Dias-Ferreira E., Sousa J., Melo I. et al. Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science* 2009;325(5940):621–5. DOI: 10.1126/science.1171203. PMID: 19644122.
 57. Heiser P., Lanquillon S., Krieg J. Differential modulation of cytokine production in major depressive disorder by cortisol and dexamethasone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(12):860–70. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.07.003. PMID: 18775652.
 58. Young A.H. The effects of HPA axis function on cognition and its implications for the pathophysiology of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014;22(6):331–3. DOI: 10.1097/HRP.000000000000020. PMID: 25377604.
 59. Dick B., Eccleston C., Crombez G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis Rheum* 2002;47(6):639–44. DOI: 10.1002/art.10800. PMID: 12522838.
 60. Мелкумова К.А., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Особенности когнитивных функций у пациентов с хронической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2009;109(11):20–4. [Melkumova K.A., Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Peculiarities of cognitive functions in patients with chronic back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2009;109(11):20–4. (In Russ.)].
 61. Nadar M., Jasem Z., Manee F. The cognitive functions in adults with chronic pain: a comparative study. *Pain Res Manag* 2016;2016:5719380. DOI: 10.1155/2016/5719380. PMID: 28127233.
 62. Campbell L., Clauw D., Keefe F. Persistent pain and depression: a biopsy-chosocial perspective. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):399–409. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00545-6. PMID: 12893114.
 63. Liu B., Liu J., Wang M. et al. From serotonin to neuroplasticity: evolution of theories for major depressive disorder. *Front Cell Neurosci* 2017;11:305. DOI: 10.3389/fncel.2017.00305. PMID: 29033793.
 64. Santarelli L., Saxe M., Gross C. et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301(5634):805–9. DOI: 10.1126/science.1083328. PMID: 12907793.
 65. Shilyansky C., Williams L., Gyurak A. et al. Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study. *Lancet Psychiatry* 2016;3(5):425–35. DOI: 10.1016/s2215-0366(16)00012-2. PMID: 26995298.
 66. Pehrson A., Cremers T., Betry C. et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(2):133–45. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.006. PMID: 22612991.
 67. Stahl S. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma amino butyric acid) release. *CNS Spectrums* 2015;20(4):331–6. DOI: 10.1017/S1092852915000334. PMID: 26062900.
 68. Sanchez C., Asin K., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015;145:43–57. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001. PMID: 25016186.

Вклад авторов

Н.В. Латышева: поиск и обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 Е.Г. Филатова: рецензирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 Д.В. Осипова: поиск и обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.V. Latysheva: search and reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 E.G. Filatova: reviewing the text of the article, reviewing of publications of the article's theme;
 D.V. Osipova: search and reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.В. Латышева/N.V. Latysheva: <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>
 Е.Г. Филатова/E.G. Filatova: <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 13.08.2018. **Принята к публикации:** 19.09.2018.
Article received: 13.08.2018. **Accepted for publication:** 19.09.2018.

Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России

Д.Г. Юсупова¹, Н.А. Супонева¹, А.А. Зимин¹, А.Б. Зайцев², М. Bennett⁴, Н.В. Белова¹, А.О. Чечёткин¹,
А.О. Гуша¹, Г.А. Гатина⁵, Н.В. Полежаева¹, Пратиш Бундхун³, В.М. Ашрафов⁶, М.А. Пирадов¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴Leeds Institute of Health Sciences, Room 1037, Level 10, Worsley Building, Clarendon Way, Leeds, United Kingdom;

⁵ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия,
Республика Дагестан, 367000 Махачкала, пл. Ленина, 1;

⁶ОЧУ ВО «Московская международная академия»; Россия, 115184 Москва, ул. Новокузнецкая, 25

Контакты: Джамиля Гереевна Юсупова dzhamilya-d@mail.ru

Введение. Объективизация характеристик нейропатической боли является важным компонентом дифференциальной диагностики при различных заболеваниях. Шкалы и опросники — актуальные диагностические инструменты оценки субъективных симптомов как для пациентов, так и для медицинских работников.

Цель исследования — разработка и валидация русскоязычной версии Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS).

Материалы и методы. Исследование включало 2 этапа: лингвокультурную ратификацию и оценку психометрических свойств разработанной русскоязычной версии.

Результаты. Показан высокий уровень надежности, валидности и чувствительности русскоязычной версии шкалы.

Заключение. По результатам проведенного исследования представлена официальная валидированная русскоязычная версия шкалы, рекомендованная для применения при работе с русскоязычными пациентами.

Ключевые слова: валидация, опросник, Лидская шкала по оценке нейропатической боли, LANSS, карпальный туннельный синдром, синдром запястного канала

Для цитирования: Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А. и др. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России. Нервно-мышечные болезни 2018;8(3):43–50.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-43-50

Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS) in Russia

D.G. Yusupova¹, N.A. Suponeva¹, A.A. Zimin¹, A.B. Zaytsev², M. Bennett⁴, N.V. Belova¹, A.O. Gushcha¹, A.O. Chechotkin¹,
G.A. Gatina⁵, N.V. Polekhina¹, Pratish Bundhun³, V.M. Ashrafov⁶, M.A. Piradov¹

¹Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Leeds Institute of Health Sciences, Room 1037, Level 10, Worsley Building, Clarendon Way, Leeds, United Kingdom;

⁵Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ploshchad' Lenina, Makhachkala 367000, Republic of Dagestan, Russia;

⁶Moscow International Academy, 25, Novokuznetskaya St., Moscow 115184, Russia

Background. Objectivization of the characteristics of neuropathic pain is an important component of differential diagnosis in various diseases. Scales and questionnaires are topical diagnostic tools for assessing subjective symptoms for patients and health professionals.

Objective to development and validation of the Russian version of the the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS).

Materials and methods. The study included two stages: linguocultural ratification and assessment of the psychometric properties of the developed Russian version.

Results. The study showed a high level of reliability, validity and sensitivity of the developed Russian-language version of the scale.

Conclusion. By the results of the study, the official validated Russian-language version of the scale is presented and recommended for use in work with Russian-speaking patients.

Key words: validation, questionnaire, the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale, LANSS, carpal tunnel syndrome, carpal tunnel syndrome

For citation: Yusupova D.G., Suponeva N.A., Zimin A.A. et al. Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS) in Russia. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8 (3):43–50.

Введение

Нейропатическая боль — патологическое состояние, обусловленное перестройкой соматосенсорной обработки сигналов организма, что приводит к проявлению выраженного болевого синдрома. В отличие от ноцицептивной боли, нейропатическая возникает не вследствие реакции на физическое повреждение, а в результате патологического возбуждения нейронов периферической или центральной нервной системы, отвечающих за реакцию на физическое повреждение организма [1].

Различают центральную и периферическую нейропатическую боль. К центральной относят боль, вызванную такими заболеваниями нервной системы, как компрессионная/сосудистая/пострадиационная миелопатия, травма спинного мозга, сирингомиелия, латеральный инсульт спинного мозга и т. д. К периферической нейропатической боли относят проявления таких заболеваний, как полинейропатии различного генеза, постгерпетические, тригеминальные невралгии, радикулопатии, а также боль, обусловленную туннельными нейропатиями [1].

Карпальный туннельный синдром (КТС) — компрессионная нейропатия срединного нерва на уровне запястного канала, является самой распространенной туннельной нейропатией в мире, которая чаще всего встречается у лиц в возрасте 40–60 лет [2].

Клиническая картина заболевания чаще всего проявляется онемением и болевыми ощущениями в I–III пальцах кисти. Пациенты просыпаются в ранние утренние часы или в течение ночи от боли в запястье с иррадиацией в предплечье, характерного онемения пальцев и кисти. Боли могут быть стреляющими, носить приступообразный характер по типу удара током, а также могут иметь постоянный ноющий характер, принимать жгучий (нейропатический) оттенок [3].

Симптомы нейропатической боли, включающей как позитивные (гипералгезия, дизестезии, парестезии), так и негативные (гипестезия, гипалгезия) симптомы, встречаются в 18–25 % случаев [4, 5].

Результаты исследования с участием 60 пациентов, имевших впервые выявленную туннельную нейропатию срединных нервов на уровне запястного канала, не связанную с травмой верхних конечностей, показали следующее: 1) постоянная нейропатическая боль достоверно более часто развивалась у пациентов с КТС и сахарным диабетом; 2) тенденцию к развитию нейропатической боли имели пациенты с избыточной массой тела и признаками поражения моторного корешка на уровне шейного отдела позвоночника [6, 7].

В 73 % случаев ночные боли в пальцах нарушают ночной сон пациентов, а в 17 % — вынуждают сменить род деятельности из-за прогрессирования симптоматики [8].

Соответственно, правильная диагностика и планирование лечения КТС являются социально значимой задачей [9].

Диагностика нейропатической боли и КТС проводится с помощью клинической оценки, а также инструментальных методов исследования (стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) моторных и сенсорных порций срединных нервов, ультразвуковое исследование (УЗИ) срединных нервов). Однако, несмотря на то, что ЭНМГ и УЗИ срединных нервов являются «золотым стандартом» определения диагноза, рассматривать их как метод оценки выраженности болевого синдрома не представляется возможным.

Объективизация характеристик самого болевого синдрома и сенсорных симптомов — важный компонент дифференциальной диагностики различных типов боли. Для верификации и количественной оценки боли серьезным подспорьем для врачей стали шкалы и опросники [10].

В целях дифференцирования разных типов нейропатической и ноцицептивной боли М. Bennet в 2001 г. представил Лидскую шкалу оценки нейропатической боли (the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale, LANSS) [11]. Опросник заполняется врачом и состоит из 2 блоков. Первый включает пункты о степени выраженности дизестезии, аллодинии и реакции на температурные раздражители, а также о пароксизмальной боли и вегетативной дисфункции. Второй блок посвящен клиническому исследованию аллодинии, гипералгезии и гипоалгезии. По окончании работы с пациентом проводится подсчет баллов (максимум 24 балла). Если сумма баллов <12, нейропатический механизм формирования болевых ощущений маловероятен; если сумма баллов ≥ 12 — вероятен.

В 2013 г. в Турции было выполнено исследование взаимосвязи степени выраженности нейропатической боли, оцененной по LANSS, с результатами нейрофизиологического исследования при КТС [12].

Необходимая лингвокультурная адаптация и оценка психометрических свойств шкалы уже выполнены в Испании [13], Греции [14], Португалии [15] и других странах. В данной статье представлены результаты по валидации LANSS для русскоязычной популяции.

Материалы и методы

Исследование по валидации LANSS состояло из 2 этапов. Для этого была создана рабочая группа, включающая медицинских переводчиков, медицинского статистика, неврологов, нейрофизиологов.

На 1-м этапе проведена лингвистическая ратификация оригинальной англоязычной версии шкалы. После выполнения перевода шкалы на русский язык двумя медицинскими переводчиками независимо друг от друга компилированная версия была направлена на обратный перевод переводчику-носителю английского языка. После получения перевода на заседании экспертной комиссии под председательством медицинского переводчика, не принимавшего ранее

участия в работе, была разработана промежуточная версия шкалы. После пилотного тестирования было проведено повторное заседание экспертной комиссии в целях доработки и утверждения финальной русскоязычной версии LANSS.

Второй этап исследования подразумевал оценку психометрических свойств (надежность, валидность, чувствительность) разработанной русскоязычной версии шкалы.

Надежность — устойчивость инструмента к ошибкам измерения [16]. В данном исследовании в качестве параметров надежности оценивались внутренняя согласованность и воспроизводимость. Внутренняя согласованность отражает взаимную корреляцию пунктов опросника. Поскольку ответы на вопросы опросника LANSS представлены только вариантами «да» или «нет», то внутреннюю согласованность изучали с помощью аналога коэффициента альфа Кронбаха для дихотомической шкалы — критерия Кьюдера—Ричардсона. Воспроизводимость шкалы, т. е. ее устойчивость к ошибкам измерений во времени, определялась методом тест—ретест. В основе данного метода лежит оценка коэффициента корреляции Пирсона между баллами, полученными при опросе одного и того же респондента дважды через определенный промежуток времени при отсутствии изменений в его состоянии [17]. В нашем исследовании интервал составил 2 ч.

Валидность — способность шкалы оценивать именно то свойство, для изучения которого она была создана. Валидность бывает содержательной и критериальной. Содержательную валидность, отражающую, насколько опросник в целом и каждый из его компонентов охватывают заложенные в нем характеристики, исследовали путем экспертной оценки [18]. Критериальную валидность определяли по коэффициенту корреляции Пирсона между результатами оценки по LANSS и результатами оценки по DASH (the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure, официальное название версии на русском языке — «Вопросник DASH неспособностей верхних конечностей»). Русскоязычная версия опросника DASH была подготовлена авторами Davit O. Abrahamyan и Gevorg Yaghjyan и размещена на официальном международном сайте [19].

Чувствительность — характеристика шкалы, отражающая изменения состояния пациента в течение периода времени, равного, как правило, длительности лечения. В ходе исследования были сопоставлены результаты 1-го обследования пациентов, проводившегося при их обращении в клинику, и 2-го — спустя 2 нед после проведенного лечения.

В исследование были включены 84 случая КТС (74 пациента с односторонним, 5 пациентов с двусторонним КТС). Критерии включения: односторонний или двусторонний идиопатический

верифицированный КТС, подтвержденный УЗИ срединного нерва в запястном канале. Возраст участников был неограничен. Критерии исключения: травматическая природа КТС, полинейропатия любого генеза, наличие противопоказаний для выполнения ЭНМГ (нарушение целостности кожных покровов, наличие психического заболевания с повышенной нервной возбудимостью), отказ пациента от исследования.

Диагностическое исследование срединного нерва проводили по стандартной методике (J. Kimura, 2001) с использованием стимуляционной ЭНМГ на четырехканальном электромиографе экспертного класса Keypoint (Medtronic, Дания). УЗИ выполняли на приборе Philips IU33 линейным датчиком с частотой 9 МГц.

Всем пациентам в плановом порядке была выполнена эндоскопическая декомпрессия срединного нерва в нейрохирургическом отделении Научного центра неврологии. Ранее на базе нейрохирургического отделения проведены разработка и детализация оперативного лечения, определена оптимальная техника выполнения декомпрессии срединного нерва (патент № 2615905 «Способ декомпрессии срединного нерва при карпальном туннельном синдроме»). Особенностью вышеупомянутой работы является эндоскопическая визуализация, при которой возможно детально визуализировать срединный нерв на всем протяжении карпального канала, оценить его состояние, полноту проведенной декомпрессии, состояние гемостаза при отсутствии необходимости увеличения объема операции [20].

Осмотр с оценкой по LANSS и DASH осуществляли дважды: до начала оперативного лечения и через 2 нед после его проведения.

Определение объема репрезентативной выборки проводили в соответствии с общепринятыми рекомендациями [21]. Объем выборки ($n = 84$) был достаточным при допущении отклонения выборочного среднего от теоретически истинного на 0,82 балла. Оценки, полученные при повторном обследовании пациентов, не соответствовали нормальному распределению, поэтому для изучения чувствительности шкалы LANSS использовали непараметрический W-критерий Вилкоксона. Во всех случаях проверки гипотез значимым уровнем различий считался $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

Результаты и обсуждение

Разработка русскоязычной версии. Пилотное тестирование на небольшой выборке пациентов ($n = 20$) и последующее заседание экспертной комиссии позволили утвердить финальную русскоязычную версию LANSS. Валидация шкалы была одобрена и согласована с ее разработчиком Michael Bennett.

ЛИДСКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ (LANSS)

Пояснение. Эта шкала помогает выявить нарушение функции нервов, отвечающих за боль.
Это важно для определения дальнейшей тактики лечения.

А. ОЦЕНКА БОЛИ (ОПРОСНИК)

- Подумайте, какими были ваши болевые ощущения за последнюю неделю.
- Пожалуйста, выберите утверждения, наиболее точно описывающие вашу боль.

1) Проявляется ли ваша боль в виде странных неприятных ощущений на коже? Можно ли сравнить эти ощущения с покалыванием?

- а) НЕТ — Боль, которую я испытываю, нельзя описать таким образом (0)
- б) ДА — Меня довольно часто беспокоят подобные ощущения (5)

2) Изменяется ли кожа в области локализации боли? Покрывается ли она пятнами? Выглядит ли покрасневшей?

- а) НЕТ — Боль не влияет на внешний вид кожи (0)
- б) ДА — Там, где меня беспокоит боль, внешний вид кожи отличается от нормального .. (5)

3) Повышена ли чувствительность к прикосновению на пораженном участке кожи? Можно ли сказать, что легкое поглаживание кожи, соприкосновение с одеждой вызывают неприятные или болевые ощущения?

- а) НЕТ — На пораженном участке кожи чувствительность не изменена (0)
- б) ДА — На пораженном участке чувствительность кожи повышена (3)

4) Появляется ли боль внезапно, в покое без видимых причин? Можно ли описать ее как пульсирующую, разрывную или похожую на удар электрическим током?

- а) НЕТ — Мои ощущения нельзя описать подобным образом (0)
- б) ДА — Меня довольно часто беспокоят подобные ощущения (2)

5) Отличается ли температура кожи на пораженном участке от температуры остальной поверхности кожи? Можно ли описать подобные ощущения как жжение или жар?

- а) НЕТ — Меня не беспокоят подобные ощущения (0)
- б) ДА — Меня довольно часто беспокоят подобные ощущения (1)

В. ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Исследуется поверхностная чувствительность на наличие аллодинии и изменения порога болевой чувствительности (при уколе иглой) на пораженном участке кожи в сравнении с аналогичным участком на противоположной стороне тела либо на другом участке кожи.

1) АЛЛОДИНИЯ

Оцените чувствительность к легкому прикосновению ватой на пораженном и здоровом участках кожи. Наличие аллодинии можно констатировать, если прикосновение к пораженному участку кожи вызывает боль или другие неприятные ощущения (покалывание, тошноту), в то время как при проведении теста на здоровом участке кожи подобных ощущений не возникает.

- а) НЕТ – Чувствительность одинакова на обоих участках (0)
- б) ДА – Аллодиния только на пораженном участке (5)

2) ИЗМЕНЕНИЕ ПОРОГА БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Определите порог болевой чувствительности на здоровом и пораженном участках кожи, используя иглу 23 калибра, вставленную внутрь цилиндра шприца объемом 2 мл. Если при уколе на здоровом участке ощущается острое прикосновение, а на пораженном участке иное – например, прикосновение не чувствуется совсем, ощущается тупое прикосновение (повышенный порог болевой чувствительности) или очень болезненное (сниженный порог болевой чувствительности), то можно констатировать изменение порога болевой чувствительности. Если укол не ощущается нигде, то наденьте иглу на шприц для увеличения веса и проведите тест повторно.

- а) НЕТ – Ощущения от укола иглой одинаковы на обоих участках (0)
- б) ДА – Измененное ощущение от укола иглой в пораженной области (3)

ПОДСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для получения итоговой суммы складываются значения параметров оценки боли и чувствительности

СУММА БАЛЛОВ (максимум 24 балла)

Если сумма баллов < 12 , нейропатический механизм формирования болевых ощущений **маловероятен**.

Если сумма баллов ≥ 12 , нейропатический механизм формирования болевых ощущений **вероятен**.

Таблица 1. Исходные параметры пациентов, участвовавших в исследовании ($n = 84$)

Table 1. Baseline characteristics of the patients participating in the study ($n = 84$)

Пол Sex	Возраст, лет Age, years	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)	Сумма баллов по LANSS, Ме (IQR) Total LANSS score, Me (IQR)
Мужской Male	30–44	2 (2,4)	14 (16,5)	10 (3–14)
	45–59	6 (7,1)		
	60–74	3 (3,5)		
	Старше 75 75 and older	3 (3,5)		
Женский Female	30–45	9 (10,7)	70 (83,5)	9 (3–13)
	46–59	42 (50,0)		
	60–74	14 (16,7)		
	Старше 75 75 and older	5 (5,9)		

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: LANSS – the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale, Лидская шкала оценки нейропатической боли; Ме – медиана; IQR – межквартильный интервал.

Note. Here and in Tables 2, 3: LANSS – the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale; Me – median; IQR – interquartile range.

Оценка психометрических показателей русскоязычной версии шкалы LANSS. Исходные параметры пациентов, участвовавших в исследовании, представлены в табл. 1.

Распределение пациентов по группам до лечения в зависимости от количества набранных баллов (<12 , ≥ 12 баллов) и показатели медиан в группах представлены в табл. 2.

Результаты оценки внутренней согласованности шкалы – взаимной корреляции пунктов изучаемой шкалы, полученные по методу Кюдера–Ричардсона,

оказались выше необходимого порога (0,7) и составили 0,74. Коэффициенты корреляции между каждым пунктом шкалы LANSS представлены в табл. 3.

При оценке надежности опросника методом тест – ретест коэффициент корреляции Пирсона составил $r = 0,99$ ($p < 0,01$), что соответствует очень сильной связи между переменными и означает, что по прошествии контрольного интервала времени (120 мин)

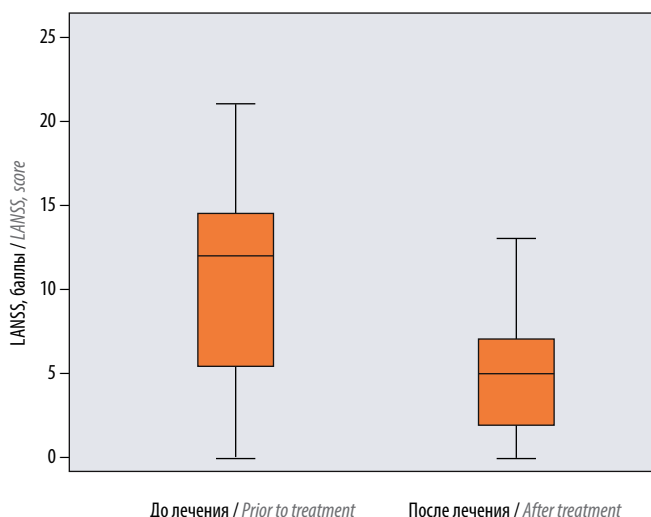
Таблица 2. Распределение пациентов по количеству набранных баллов
Table 2. Patient distribution by total LANSS score

Показатель Characteristic	Сумма баллов по шкале LANSS <12 (ноцицептивная боль) Total LANSS score <12 (nociceptive pain)	Сумма баллов по шкале LANSS ≥ 12 (нейропатическая боль) Total LANSS score ≥ 12 (neuropathic pain)
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	9 (64) 44 (63)	5 (36) 26 (37)
Баллы по шкале LANSS, Ме (IQR) LANSS score, Me (IQR)	7 (2–10)	15 (13–15)

Таблица 3. Коэффициент межпунктовой корреляции шкалы LANSS (метод Кюдера–Ричардсона)

Table 3. LANSS point biserial coefficient (Kuder–Richardson formula)

Пункт LANSS point	1	2	3	4	5	6
1	1	0,67	0,79	0,95	0,84	0,74
2	0,67	1	0,74	0,78	0,85	0,69
3	0,79	0,74	1	0,89	0,72	0,84
4	0,95	0,78	0,89	1	0,85	0,92
5	0,84	0,85	0,72	0,85	1	0,89
6	0,74	0,69	0,84	0,92	0,89	1
Итоговый коэффициент Final coefficient	0,74					



Результаты оценки по Лидской шкале оценки нейропатической боли (LANSS) до оперативного лечения и после него
Results of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS) prior to surgery and after it

оценки специалиста никак не поменялись и, следовательно, рассматриваемая шкала LANSS является устойчивой к девиациям из-за временного фактора.

Содержательная валидность определялась путем экспертной оценки. Каждый пункт опросника соответствует заложенному в него содержательному компоненту.

При исследовании критериальной валидности оценки по шкалам LANSS и DASH оказались достаточно близки, что отражается в полученном коэффициенте корреляции по Пирсону ($r = 0,67$; $p < 0,001$).

Для определения чувствительности шкалы LANSS оценка пациентов проводилась дважды с интервалом 2 нед. После проведения лечения суммы баллов, полученные с помощью шкалы LANSS, уменьшились, что говорит об улучшении состояния пациентов. Для проверки статистической достоверности этих улучшений баллы по опроснику LANSS, полученные до лечения и после него, сопоставляли между собой с помощью непараметрического W-критерия Вилкоксона, расчеты по которому показали высокую достоверность различий ($p < 0,0001$) (см. рисунок).

Заключение

Наличие простых и доступных инструментов оценки выраженности нейропатической боли играет немаловажную роль как в повседневной клинической практике, так и при проведении научных исследований. Одним из таких инструментов является специализированная шкала LANSS. Результаты исследования показали высокий уровень надежности, валидности и чувствительности русскоязычной версии шкалы.

Валидированная русскоязычная версия может быть использована для диагностики нейропатической боли у неврологических больных, а также в смежных областях медицины. При наличии нейропатического болевого синдрома шкала может быть полезна для оценки динамики состояния пациентов, страдающих туннельными нейропатиями, до лечения и после него. Использование валидированного инструмента при проведении научных исследований позволит повысить качество выполняемых работ и расширит международное сотрудничество.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. Клиническая геронтология 2007;13(2):27–36. [Danilov A.B. Neuropathic pain. Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology 2007;13(2):27–36. (In Russ.)].
2. Chammas M., Boretto J., Burmann L.M. et al. Carpal tunnel syndrome – Part I (anatomy, physiology, etiology and diagnosis). Rev Bras Ortop 2014;49(5):429–36. DOI: 10.1016/j.rboe.2014.08.001. PMID: 26229841.
3. Салтыкова В.Г., Шток А.В. Возможности высокоразрешающего ультразвукового сканирования в диагностике состояния структур карпального канала при развитии туннельного синдрома. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2009;(4):477–58. [Saltykova V.G., Shtok A.V. The value of high resolution ultrasound in the diagnosis of carpal channel structures condition in tunnel syndrome. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics 2009;(4):477–58. (In Russ.)].
4. De Krommc M.C., Kester A.D., Knipschild P.G. et al. Risk factors for carpal tunnel syndrome. Am J Epidemiol 1990;132(6):1102–10. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115753. PMID: 2260542.
5. Smith H.S., Sang C.N. The evolving nature of neuropathic pain: individualizing treatment. Eur J Pain 2002;6(Suppl. B): 13–8. PMID: 23570143. DOI: 10.1016/s1090-3801(02)90003-0.
6. Пизова Н.В., Дружинин Д.С. Общие и местные факторы риска нейропатической боли при синдроме карпального канала. Consilium Medicum 2014;(9):417–44. [Pizova N.V., Druzhinin D.S. General and local neuropathic pain risk factors in carpal tunnel syndrome. Consilium Medicum 2014;(9):417–44. (In Russ.)].
7. Берзиньш Ю.Э., Думбере Р.Т. Туннельные поражения нервов верхней конечности. Рига: Зинатне, 1989. 216 с. [Berzinsh Yu.E., Dumbere R.T. Tunnel disorders of the nerves of the upper extremities. Riga: Zinatne, 1989. 216 p. (In Russ.)].
8. Botchu R., Khan A., Jeyapalan K. Pictorial, Role of ultrasound in failed carpal tunnel decompression. Indian J Radiol Imaging 2012;22(1):317–34. DOI: 10.4103/0971-3026.95401. PMID: 22623813.
9. Вуйчик Н.Б., Арестов С.О. Новые аспекты ультразвуковой диагностики, пред-, интра- и послеоперационного навигационного контроля запястного туннельного синдрома. Вестник Российского научного центра рентгено-радиологии Минздрава России 2013;2(13):1. [Vuytsik N.B., Arestov S.O. New aspects of ultrasonic diagnostic, before, intra- and after the operational navigational control of a carpal tunnel syndrome. Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii = Herald of the Russian Scientific Center of Roentgen Radiology of the Ministry of Health of Russia 2013;2(13):1. (In Russ.)].

10. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Boprec, 2007. С. 32, 39. [Danilov A.B., Davydov O.S. Neuropathic pain. Moscow: Boprec, 2007. P. 32, 39. (In Russ.)].
11. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 2001;92(17–2): 147–57. DOI: 10.1016/s0304-3959(00)00482-6. PMID: 11323136.
12. Gürsoy A.E., Kolukisa M., Yildiz G.B. et al. Relation ship between electro-diagnostic severity and neuropathic pain assessed by the LANSS pain scale in carpal tunnel syndrome. Neuropsychiatr Dis Treat 2013;9:657–71. DOI: 10.2147/NDT.S38513. PMID: 23326196.
13. Pérez C., Gálvez R., Insausti J. et al. Linguistic adaptation and Spanish validation of the LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) scale for the diagnosis of neuropathic pain. Med Clin (Barc) 2006;127(13):4857–91. DOI: 10.2147/NDT.S38513. PMID: 17043002.
14. Spanos K., Lachanas V.A., Chan P. et al. Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) questionnaire and its correlation with visual analog pain scales in Greek population. J Diabetes Complications 2015;29(8):11427–5. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.08.008. PMID: 26345340.
15. Barbosa M., Bennett M.I., Verissimo R., Carvalho D. Cross-Cultural Psychometric Assessment of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Pain Scale in the Portuguese Population. Pain Pract 2014;14(7):620–4. DOI: 10.1111/papr.12118. PMID: 24289475.
16. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор, 2002. С. 27. [Belova A.N. Scales, tests, and questionnaires in medical rehabilitation. Moscow: Antidor, 2002. P. 27. (In Russ.)].
17. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. С. 63. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines on quality of life research in medicine. Moscow: OLMA Media Grupp, 2007. P. 63. (In Russ.)].
18. Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А. и др. Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России. Нервно-мышечные болезни 2018;8(1): 387–45. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-38-45. [Yusupova D.G., Suponeva N.A., Zimin A.A. et al. Validation of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire in Russia. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(1):387–45. (In Russ.)].
19. Hammond A., Prior Y., Tyson S. Disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH). Institute for Work & Health, 2006. Pp. 4.
20. Вершинин А.В., Гуша А.О., Арестов С.О. и др. Метод хирургического лечения карпального туннельного синдрома с применением эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2017;11(3):41–7. [Vershinin A.V., Gushcha A.O., Arestov S.O. et al. Method of surgical treatment of carpal tunnel syndrome using endoscopic control and electrophysiological monitoring. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental 2017;11(3):41–7. (In Russ.)].
21. Kadam P., Bhalarao S. Sample size calculation. Int J Ayurveda Res 2010;1(1):55–7. DOI: 10.4103/0974-7788.59946. PMID: 20532100.

Благодарность. Авторы выражают благодарность к. м. н. А.В. Вершинину, к. м. н. С.О. Арестову, Е.Н. Полторако, А.В. Козловой, Л.Д. Друиной, Д.Ю. Лагоде, К.В. Шамтиевой, А.А. Бутковской, Т. Загидулину за помощь в сборе и анализе данных.

Acknowledgement. Authors thanks to A.V. Vershinin, PhD; S.O. Arestov, PhD; E.N. Poltorako, A.V. Kozlova, L.D. Druina, D.Yu. Lagoda, K.V. Shamtieva, A.A. Butkovskaya, T. Zagidulin for the help in data acquisition and analysis.

Вклад авторов

Д.Г. Юсупова, Н.А. Супонева: разработка дизайна и координация исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

А.А. Зимин: статистическая обработка и анализ данных, написание текста рукописи;

А.Б. Зайцев, М. Bennett: анализ полученных данных, лингвистическая экспертиза, написание текста рукописи;

Н.В. Белова, Г.А. Гатина, Н.В. Полежаина, Пратиш Бундхун, В.М. Ашрафов: получение данных для анализа;

А.О. Чечёткин, А.О. Гуша, М.А. Пирадов: получение данных для анализа, написание текста рукописи.

Authors' contributions

D.G. Yusupova, N.A. Suponeva: developing and coordination the research design, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

A.A. Zimin: statistical processing and analysis of the data, article writing;

A.B. Zaytsev, M. Bennett: analysis of the obtained data, linguistic expertise, article writing;

N.V. Belova, G.A. Gatina, N.V. Polekhina, Pratih Bundhun, V.M. Ashrafov: obtaining data for analysis;

A.O. Chechotkin, A.O. Gushcha, M.A. Piradov: obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.Г. Юсупова/D.G. Yusupova: <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>

Н.А. Супонева/N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

А.А. Зимин/A.A. Zimin: <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>

А.Б. Зайцев/A.B. Zaytsev: <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>

Н.В. Белова/N.V. Belova: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>

М.А. Пирадов/M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Financing. The study was carried out in the framework of the state assignment of the Research Center of Neurology.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.07.2018. **Принята к публикации:** 01.10.2018.

Article received: 19.07.2018. **Accepted for publication:** 01.10.2018.

Клинический случай синдрома Кернса–Сейра: диагностика, тактика лечения

С.В. Власенко¹, Е.Н. Пономаренко², Г.М. Кушнир³, Л.Л. Корсунская³,
Н.В. Ларина³, В.В. Шаланин⁴, Н.И. Усольцева⁵

¹ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации»;
Россия, 297412 Евпатория, ул. Маяковского, 6;

²ГБУЗ РК «Евпаторийская городская больница»; Россия, 297403 Евпатория, пр. Победы, 22;

³кафедра неврологии, нейрохирургии и неврологии ФПО 1-го медицинского факультета, Медицинская академия
им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; Россия, 294006 Симферополь,
б-р Ленина, 5/7;

⁴кафедра патологической анатомии с секционным курсом 2-го медицинского факультета, Медицинская академия
им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; Россия, 294006 Симферополь,
б-р Ленина, 5/7;

⁵лаборатория изучения интегративной деятельности головного мозга и восстановления сна ФГБНУ «Федеральный научно-
клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; Россия, 107031 Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2

Контакты: Наталья Ивановна Усольцева neurolabfnc@yandex.ru

В статье изложены современные представления об этиологии, патогенезе, клинических особенностях и диагностических критериях одной из форм митохондриальной патологии — синдроме Кернса–Сейра. Представлено наблюдение пациента с неполным вариантом синдрома Кернса–Сейра. Обсуждаются сложности диагностики и круг дифференциально-диагностического поиска, подходы к лечению с применением нейротрофических факторов.

Ключевые слова: митохондриальная энцефаломиопатия, синдром Кернса–Сейра, нейротрофический фактор

Для цитирования: Власенко С.В., Пономаренко Е.Н., Кушнир Г.М. и др. Клинический случай синдрома Кернса–Сейра: диагностика, тактика лечения. Нервно-мышечные болезни 2018;8(3):51–7.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-51-57

Clinical case study of Kearns–Sayre syndrome: diagnosis, methods of treatment

S. V. Vlasenko¹, E. N. Ponomarenko², G. M. Kushnir³, L. L. Korsunskaya³, N. V. Larina³, V. V. Shalanin⁴, N. I. Usulceva⁵

¹Scientific Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation;
6 Mayakovskogo St., Evpatoria 297412, Russia;

²Evpatoria Municipal Hospital; 22 Pobedy Prospekt, Evpatoria 297403, Russia;

³Department of Neurology, Neurosurgery and Neurology, Faculty of Professional Education of the 1st Medical Faculty,
S. I. Georgievsky Medical Academy, V. I. Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenina Bul'var, Simferopol 294006, Russia;
⁴Department of Patjological Anatomy with a sectional course of the 2nd Medical Faculty, S. I. Georgievsky Medical Academy, V. I. Vernadsky
Crimean Federal University; 5/7 Lenina Bul'var, Simferopol 294006, Russia;

⁵Laboratory for Research on Brain Integrating Activity and Sleep Recovery, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care
Medicine and Rehabilitology; Build. 2, 25 Petrovka St., Moscow 107031, Russia

The article outlines the current knowledge of the etiology, pathogenesis, clinical features and diagnostic criteria of one of the forms of mitochondrial encephalomyopathy — the Kearns–Sayre syndrome. The observation of a patient with an incomplete case of the Kearns–Sayre syndrome is presented. The complexity of diagnosis and the range of differential diagnostic search as well as approaches to treatment with the use of neurotrophic factors are widely discussed in the research.

Key words: mitochondrial encephalomyopathy, Kearns–Sayre syndrome, neurotrophic factors

For citation: Vlasenko S. V., Ponomarenko E. N., Kushnir G. M. et al. Clinical case study of Kearn–Sayre syndrome: diagnosis, methods of treatment. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(3):51–7.

Введение

В 60-х годах прошлого века были описаны основные наследственные болезни человека, связанные с нарушением функции митохондрий, которые, как правило, ассоциированы с полиорганной симптоматикой и могут дебютировать в разном возрасте [1–4]. Поражение митохондрий приводит к образованию свободных радикалов, повреждению белков и гибели клетки. Наиболее уязвимыми являются нейроны, мышечные волокна скелетной мускулатуры, кардиомиоциты, деятельность которых требует значительных энергетических затрат [5]. Клиническая гетерогенность митохондриальных болезней обусловлена широким патогенетическим спектром и вовлечением в патологический процесс многих систем организма. Алгоритм диагностики сложен, постановка диагноза не всегда возможна при первом обращении пациента, а для определения тактики лечения необходимо подтверждение уровня нарушения дыхательной цепи с использованием современных методов молекулярной диагностики [6–9]. Таким образом, изучение отдельных нозологических форм играет важную роль в развитии общих представлений о группе митохондриальных болезней.

Представляем клиническое наблюдение пациента с синдромом Кернса–Сейра (КСС).

Клинический случай

Пациент И., 25 лет, инвалид 3-й группы, поступил в неврологическое отделение городской больницы с жалобами на опущение век, ограничение движений глазных яблок, двоение при взгляде в стороны, быструю утомляемость, мышечную слабость, преимущественно в руках, непереносимость физических нагрузок (при беге возникает тошнота, затем рвота), головокружение, неустойчивость при ходьбе с открытыми и закрытыми глазами, снижение слуха, а также постепенное снижение массы тела.

Со слов матери, пациент родился от 2-й срочной беременности, раннее физическое и психическое развитие соответствовало возрастным нормам. В детстве перенес ветряную оспу, обструктивный бронхит, отиты, хронический вазомоторный ринит. Наследственный анамнез не отягощен. У ближайших родственников и 2 родных братьев подобных симптомов не отмечалось. У пациента с детства при незначительных физических нагрузках возникали приступы болей в животе, в возрасте 6–7 лет на уроках физкультуры после бега развивались тошнота, рвота. В возрасте 12 лет родители заметили легкое опущение левого века, которое постепенно нарастало, позже появилось двоение при взгляде в стороны; в 14 лет невролог диагностировал глазную форму миастении с положительным эффектом от введения прозерина. На фоне симптоматической терапии калимином отмечено незначительное улучшение в виде уменьшения опущения века и двоения. В возрасте 17–18 лет развилось опущение правого века. Пациент продолжал наблюдаться и полу-

чать калимин, но отметил недостаточную реакцию на препарат, что было расценено как привыкание. Попытка назначения кортикостероидов коротким курсом эффекта не дала. В последующем диагноз миастении был поставлен под сомнение в связи с резистентностью к калимину и отсутствием антител к рецепторам ацетилхолина. Было высказано предположение о наличии структурной миопатии. В целях паллиативной помощи в 18 лет проведена операция по укорочению верхних век с кратковременным эффектом до 2 лет. Проявления болезни продолжали прогрессировать, в 23 года диагностирована двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Пациент был направлен в неврологическое отделение для уточнения диагноза.

На момент осмотра состояние удовлетворительное. Индекс массы тела 19 кг/м². Кожные покровы чистые, смуглые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 15 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений 80 уд/мин, артериальное давление 110/70 мм рт. ст.

В неврологическом статусе: двусторонний птоз с минимальной асимметрией. Движения левым глазным яблоком практически отсутствуют, правым — сохранены кнаружи, конвергенция отсутствует с обеих сторон. Зрачковые реакции живые, равномерные. Отмечаются гипомимия, гипотрофия височных мышц (рис. 1а). Речь, фонация, глотание не нарушены. Движения мягкого неба не ограничены, рефлексы с мягкого неба, глоточные живые, симметричные. Равномерно снижена сила мышц в конечностях до 4 баллов. Наблюдается гипотрофия аксиальных мышц и конечностей (рис. 1б); мышечный



Рис. 1. Пациент И., 25 лет. Отмечаются двусторонний птоз, гипомимия, атрофия височных мышц (а), гипотрофия мышц спины, надплечий (б)

Fig. 1. Patient I., 25 years. Bilateral ptosis, hypomimia, temporal muscle atrophy (a), back, shoulder girdle muscle hypotrophy (b) are observed

тонус симметрично снижен; сухожильные рефлексы с конечностей не вызываются; патологических знаков нет; брюшные рефлексы живые, симметричные. Отмечаются постурально-кинестический тремор пальцев рук, атаксия при выполнении коленно-пяточной пробы, умеренная атаксия при ходьбе. Нарушения чувствительности нет. Сознание ясное. Интеллект соответствует возрасту.

Результаты дополнительных исследований. По данным амбулаторной карты пациенту ранее проведен ряд исследований. При компьютерной томографии органов грудной клетки в возрасте 14 лет органической патологии не выявлено, включая отсутствие изменений тимуса. В 18 лет по данным электромиографии игольчатым электродом скелетных мышц не обнаружено отклонений от нормы.

При поступлении в общий и биохимическом анализах крови, мочи, гормонов щитовидной железы отклонений от нормы не выявлено: уровень креатинфосфокиназы 224 Ед/л (норма <190 Ед/л), уровень лактата крови 3,6 ммоль/л (норма 0,5–2,2 ммоль/л), уровень лактатдегидрогеназы 213 Ед/л (норма 125–220 Ед/л). По данным электроэнцефалограммы, эхокардиографии патологии не обнаружено. Результат электрокардиографии: полная блокада правой ножки пучка Гиса, единичные предсердные экстрасистолы. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы и околощитовидных желез, гепатобилиарной зоны патологии не выявлено. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга

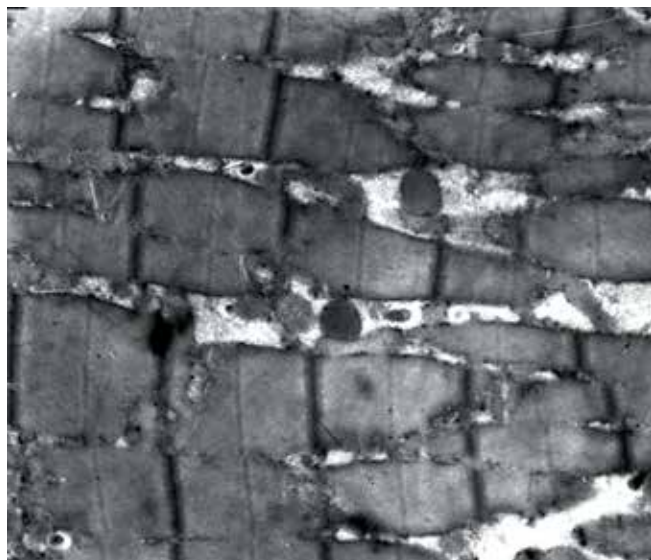


Рис. 2. Электронограмма скелетной мышечной ткани ($\times 10\,000$): отмечаются участки расщепления и атрофии миофиламентов, патологические включения липидов и гликогена, очаговая вакуолизация цистерн саркоплазмы с их локализацией в области Z-дисков с разрывами и частичной дезориентацией

Fig. 2. Electronogram of the skeletal muscle tissue ($\times 10,000$): areas of split and atrophied myofilaments, pathological lipid and glycogen inclusions, focal vacuolization of sarcoplasmic cisterns with their localization at the Z-disks with breaks and partial disorientation are observed

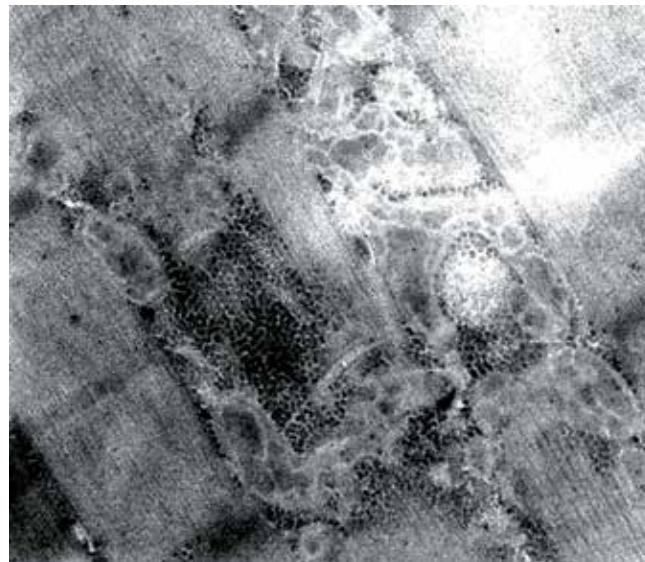


Рис. 3. Электронограмма скелетной мышечной ткани ($\times 40\,000$): отмечаются пролиферация и изменение формы митохондрий, удлинённые, гантелеобразные, крупные митохондрии в субсарколеммальных и других зонах мышечных волокон

Fig. 3. Electronogram of the skeletal muscle tissue ($\times 40,000$): mitochondria proliferation and shape changes; elongated, dumbbell-shaped, large mitochondria in subsarcolemmal and other areas of muscle fibers are observed

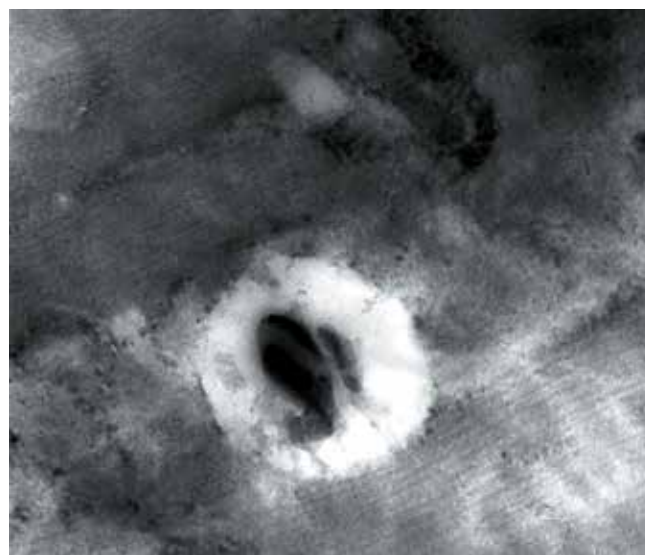


Рис. 4. Электронограмма скелетной мышечной ткани ($\times 60\,000$): отмечаются изменения плотности матрикса митохондрий, деструкция и дезориентация крист со значительной гомогенизацией содержимого, наличием липидных включений умеренной электронной плотности и включений высокой электронной плотности, напоминающих пластинчатый или кристаллообразный материал

Fig. 4. Electronogram of the skeletal muscle tissue ($\times 60,000$): changes in mitochondrial matrix density, destruction and disorientation of the cristae with significant homogenization of their contents, presence of lipid inclusions with moderate electron density and inclusions with high electron density resembling laminar or crystal-like material are observed

без особенностей. Осмотр отоларинголога констатировал двустороннюю смешанную кондуктивную и нейросенсорную тугоухость, осмотр офтальмолога — прогрессиру-

ющую наружную офтальмоплегию обоих глаз, птоз верхнего века с двух сторон, ретинальную дистрофию — абийотрофию (беспигментная форма) обоих глаз.

Результат биопсии икроножной мышцы: при микроскопическом исследовании с окраской гематоксилином и эозином выявлена атрофия отдельных мышечных волокон. При электронной микроскопии обнаружены выраженные изменения в мышечных волокнах (рис. 2—4) со скоплением мелкодисперсного и мелкогранулярного электронноплотного материала (включения липидов, гликогена, элементы поперечно срезанных миофибрилл). Наряду с измененными участками отмечено наличие сохранных правильно сформированных, практически неизмененных мышечных волокон с нормальными митохондриями и саркомерами с упорядоченной структурой.

От проведения молекулярно-генетического исследования пациент отказался.

Обсуждение

СКС относится к наследственным митохондриальным болезням, в основе которых лежит мутация в генах, кодирующих белки дыхательной цепи переноса электронов, транспортную РНК и ряд больших и малых субъединиц, которые образуют рибосомные РНК, приводят к нарушениям производства энергии в митохондриях [9]. Энергетический дефицит прежде всего проявляется в таких органах и тканях, как мозг, сердце и скелетные мышцы, которые больше всего зависят от аэробного метаболизма. Делеция митохондриальной ДНК при СКС вызывает определенный фенотип.

СКС характеризуется обязательным развитием наружной прогрессирующей офтальмоплегии, пигментной ретинопатии и дебютом болезни в возрасте до 20 лет [10, 11]. Также для постановки диагноза должен присутствовать хотя бы один из дополнительных признаков: нарушение проводящей функции сердца, мозжечковая атаксия или повышение уровня протеина в цереброспинальной жидкости [11, 12].

У представленного пациента выявлены двусторонний птоз, наружная офтальмоплегия, развившиеся в первую декаду жизни, а также прогрессирующее течение болезни с постепенным вовлечением других органов и систем (снижение слуха, изменения на электрокардиограмме). Результаты биопсии мышцы с последующим ультраструктурным анализом подтвердили наличие изменения митохондрий. К сожалению, в связи с отказом пациента от молекулярно-генетических методов исследования клинический диагноз не был подтвержден результатами доступного молекулярно-генетического исследования.

При изучении хронологии течения болезни обращает внимание неспецифичность симптомов в детском возрасте. Однако их возникновение после физической нагрузки, вероятно связанное с нарушением баланса между потребностями ткани в энергообеспе-

чении и уровнем анаэробного дыхания, должно было насторожить специалистов. Первые симптомы появились в 6—7 лет, когда в связи с посещением школы увеличилась физическая нагрузка. Возможность возникновения острых эпизодов болезни описана многими авторами и обуславливается увеличением потребности тканей в энергообеспечении (рост ребенка, половое созревание и др.) [9, 13—17].

Дифференциальная диагностика обычно проводится между состояниями, сопровождающимися офтальмоплегией (миастения, эндокринная офтальмопатия, окулофарингеальная мышечная дистрофия). В представленном наблюдении обращает внимание сложность подтверждения или исключения миастении. По данным литературы [1, 9, 17], при митохондриальной миопатии возможны легкие нарушения нервно-мышечной передачи и наличие слабopоложительной реакции на введение неостигмина метилсульфата. Проведенная прозериновая проба оказалась положительной, что позволило на начальном этапе заболевания поставить диагноз миастении, который в последующем был пересмотрен в связи с прогрессированием мышечных проявлений и снижением эффективности антихолинэстеразных препаратов. Аутоиммунное поражение нервно-мышечной передачи также было исключено в связи с отсутствием антител к рецепторам ацетилхолина.

Диагноз миопатии, без уточнения формы, был выставлен только в возрасте 19 лет, практически через 13 лет после первых проявлений болезни. Обращает внимание, что присоединение слабости мышц конечностей, сопутствующих поражений органов зрения и слуха отмечено только в возрасте 23 лет.

Клиническая гетерогенность митохондриальной патологии, выражающаяся в поражении мышечной, сердечно-сосудистой, центральной нервной и эндокринной систем, крайне затрудняет своевременную диагностику этих болезней [11]. Как показывает приведенный нами пример, пациенты долгое время могут обращаться к специалистам разного профиля и получать неадекватную терапию в связи с неверно выставленным диагнозом. Несмотря на то, что СКС, как и другие митохондриальные нервно-мышечные болезни, является нозологией неврологического спектра, впервые его признаки могут быть обнаружены не неврологом, а окулистом или педиатром [1, 14, 17]. Это, а также частый неблагоприятный прогноз со стороны сердечно-сосудистой системы обуславливают обязательную настороженность детских врачей в случаях возникновения у детей неспецифических полиорганных симптомов, особенно после физической нагрузки [1, 4, 9, 14, 17—19].

На сегодняшний день медикаментозной терапии с высоким уровнем доказательности при болезнях с поражением митохондрий не существует [18, 20, 21]. Снижение избыточной продукции свободных радикалов

и повышение выработки аденозинтрифосфата являются основными направлениями фармакотерапевтического воздействия. В лечении могут быть использованы следующие препараты:

- препараты, активизирующие перенос электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q10, витамины K1 и K3, препараты янтарной кислоты, цитохром C);
- кофакторы энзимных реакций энергетического обмена (никотинамид, рибофлавин, карнитин, липоевая кислота и тиамин);
- средства, уменьшающие степень лактатацидоза (дихлорацетат, димефосфон);
- антиоксиданты (убихинон, витамины C и E).

Препараты, ингибирующие энергообмен (барбитураты, хлорамфеникол), должны быть исключены [22].

В последнее время активно проводятся клинические испытания веществ, потенциально перспективных в качестве препаратов для лечения митохондриальных болезней: митохондриотропов — антиоксидантов в соединении с трифенилфосфониевым катионом (TPP): митохинона (MitoQ), MitoVitE, MitoTEMPOL, MitoPBN, SS-пептидов (Szeto-Schillerpeptides); антиоксидантов — тролокса; ресвератрола; препаратов, влияющих на сборку дыхательных комплексов, оптимизирующих обмен кальция, активаторов митохондриального биогенеза [20, 23] и др.

Перспективным является применение препаратов, содержащих факторы роста нервной ткани. Согласно современным представлениям нервная трофика контролирует структурную организацию и биохимические системы клеток для оптимизации их функциональной активности [24, 25].

При экспериментальной децентрализации и дегенерации органов-мишеней показано, что нейротрофическим действием обладает как соматическая, так и вегетативная нервная система. При изучении нервно-мышечного синапса показано, что изменение активности денервированных клеточных мембран обусловлено активностью веществ нейронального происхождения, отличных от медиатора ацетилхолина [24, 25].

Необходимость изучения общих закономерностей и механизмов патологии нейротрофического контроля обусловлена развитием таких областей практической медицины, как нейрореабилитология, физиотерапия и курортология, а также методологии оценки эффективности терапии и реабилитации патологии мышц при разных нервно-мышечных болезнях.

Достаточно новым и патогенетически обоснованным терапевтическим методом является препарат Целлекс, содержащий комплекс нейротрофических факторов. В ряде исследований доказано, что применение препарата Целлекс способствует восстановлению регенеративного потенциала клеток мозга (стимуляции экспрессии нейрональных генов, миграции нейрональных стволовых клеток и нейробластов к оча-

гу поражения) благодаря наличию органоспецифических сигнальных белков — факторов роста, факторов дифференцировки нервных клеток и регуляторных пептидов. Активация препаратом вторичной нейропротекции в виде стимуляции репликации ДНК и деления клеток (нейроны, глия), запуска синаптогенеза, восстановления сигналов аутофагии, улучшения тканевой иммунорегуляции с торможением иммуногенной цитотоксичности макрофагов, регуляции нейромедиации с торможением спилловера нейротрансмиттеров значительно расширяет показания к применению препарата в неврологии [26]. Подобно гормонам, нейротрофические факторы обладают широким спектром биологического действия на многие клетки — стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку. Большинство полипептидных факторов роста действует по паракринному или аутокринному типу. Однако отдельные факторы, такие как инсулиноподобный фактор роста (IGF), способны оказывать эндокринное действие [24, 25].

Показаны роль IGF-1 в увеличении мышечной массы и плотности костной ткани, повышение либо снижение его уровня в ответ на физические нагрузки в зависимости от их длительности. Существует предположение, что повышение уровня IGF-1 в крови после физической нагрузки обусловлено в большей степени его выбросом из внутриклеточных депо, связанным с гемодинамическими и метаболическими эффектами физических упражнений. При выполнении эксцентрических упражнений показано увеличение уровня матричной РНК IGF-1 в мышцах, что указывает на возможность модуляции этим фактором регенерационных процессов в мышцах после повреждений. Уровень IGF-1 регулируется гормоном роста, инсулином, другими гормонами, а максимальные его значения регистрируются в период полового созревания. Мотонейроны осуществляют трофический контроль мышечных волокон, определяя их функциональные свойства и тип при исследовании биоптата гистохимическими методами [24, 25].

Направленное таргетное применение нейротрофических факторов с учетом клинико-функциональных нарушений и выявленных структурно-функциональных и нейротрофических изменений состояния периферического нейромышечного аппарата позволит целесообразно использовать медикаментозные и реабилитационные методы при ведении больных данного профиля.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностики и дифференцирования митохондриальных болезней. Для постановки диагноза и классификации митохондриальных болезней необходимы тщательный клинический, биохимический анализ, оценка результатов нейрорадиологических

и гистологических исследований, а также обязательное проведение молекулярно-генетического исследования. Командный подход специалистов разных специальностей обеспечивает своевременную раннюю диагностику и выработку адекватной тактики

ведения больного. Разработка новых нутритивных и фармакологических подходов к терапии митохондриальных нарушений может улучшить качество жизни пациента и не допустить развития фатальных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вельтищев Е. Ю., Темин П. А. Наследственные болезни нервной системы. М.: Медицина, 1998. С. 346–368. [Vel'tishchev E. Yu., Temin P. A. Hereditary diseases of the nervous system. Moscow: Meditsina, 1998. Pp. 346–368. (In Russ.)].
2. Никитина Л. П., Гомбоева А. Ц., Соловьева Н. В., Кузнецова Н. С. Митохондриальные болезни. Часть 1. Генетический аппарат митохондрий. Забайкальский медицинский вестник 2011;(1):134–9. [Nikitina L. P., Gomboeva A. Ts., Solov'eva N. V., Kuznetsova N. S. Mitochondrial diseases. Part 1. Genetic apparatus of mitochondria. Zabaykal'skiy Meditsinskiy Vestnik = Zabaikalsky Medical Herald 2011;(1):134–9. (In Russ.)].
3. Сухоруков В. С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М, 2011. 288 с. [Sukhorukov V. S. Proceedings on mitochondrial pathology. Moscow: Medpraktika-M, 2011. 288 p. (In Russ.)].
4. DiMauro S. Mitochondrial diseases. Biochim Biophys Acta 2004;1658(1–2): 80–8. DOI: 10.1016/j.bbabi.2004.03.014. PMID: 15282178.
5. Поздняков О. М., Бабакова Л. Л., Гехт Б. М. Митохондриальные цитопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2007;2(107):64–9. [Pozdnyakov O. M., Babakova L. L., Gekht B. M. Mitochondrial cytopathy. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova = S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2007;2(107):64–9. (In Russ.)].
6. Евтушенко С. К., Морозова Т. М., Москаленко М. А. и др. Идентификация мутаций у ребенка с митохондриальной энцефаломиопатией. Международный неврологический журнал 2010;3(33):26–9. [Evtushenko S. K., Morozova T. M., Moskalenko M. A. et al. Identification of mutations in a child with mitochondrial encephalomyopathy. Mezhdunarodnyy nevrogicheskii zhurnal = International Neurological Journal 2010;3(33):26–9. (In Russ.)].
7. Иллариошкин С. Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий. Атмосфера. Нервные болезни 2007;(3):23–7. [Illarioshkin S. N. Algorithm how to diagnose mitochondrial encephalomyopathies. Atmosphere. Nervnye bolezni = Nervous Diseases 2007;(3):23–7. (In Russ.)].
8. Иллариошкин С. Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. М.: МИА, 2004. 207 с. [Illarioshkin S. N. DNA-diagnostics and medical genetic counselling. Moscow: MIA, 2004. 207 p. (In Russ.)].
9. Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Цыганкова П. Г. и др. Клинический полиморфизм митохондриальных энцефаломиопатий, обусловленных мутациями гена полимеразы гамма. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012;4(2):51–61. [Mikhailova S. V., Zakharova E. Yu., Tsygankova P. G. et al. Clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathies caused by mutations of the gamma polymerase gene. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Herald of Perinatology and Pediatrics 2012;4(2):51–61. (In Russ.)].
10. Kearns T. P., Sayre G. P. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. AMA Arch Ophthalmol 1958;60(2):280–9. DOI: 10.1001/archophth.1958.00940080296016. PMID: 13558799.
11. Khambatta S., Nguyen D. L., Beckman T. J. et al. Kearns–Sayre syndrome: a case series of 35 adults and children. Int J General Med 2014;7:325–32. DOI: 10.2147/IJGM.S65560. PMID: 25061332.
12. DiMauro S., Hirano M. Mitochondrial DNA Deletion Syndromes. DOI: 10.1007/springerreference_100944. PMID: 20301382. In: GeneReviews® [Internet]. Eds.: Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A. et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203/>.
13. Николаева Е. А., Новиков П. В. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний у детей. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского 2014;(6):75–83. [Nikolaeva E. A., Novikov P. V. The problem of diagnosis and differential diagnosis of mitochondrial diseases in children. Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo = Journal named after G. N. Speransky 2014;(6):75–83. (In Russ.)].
14. Яблонская М. И., Николаева Е. А., Шаталов П. А., Харабадзе М. Н. Полиморфизм клинических проявлений прогрессирующей митохондриальной энцефаломиопатии, ассоциированной с мутацией гена POLG1. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016;(3):51–7. [Yablonskaya M. I., Nikolaeva E. A., Shatalov P. A., Kharabadze M. N. Polymorphism of clinical manifestations of progressive mitochondrial encephalomyopathy associated with the mutation of the POLG1 gene. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Herald of Perinatology and Pediatrics 2016;(3):51–7. (In Russ.)].
15. Ahmadian A., Ehh M., Hober S. Pyrosequencing: history, biochemistry and future. Clinica Chimica Acta 2006;336(1–2): 83–94. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.04.038. PMID: 16165119.
16. Chinnery P. F., DiMauro S., Shanske S. et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. Lancet 2004;364(9434):592–96.
17. Martikainen M. H., Chinnery P. F. Mitochondrial disease: mimics and chameleons. Pract Neurol 2015;15(6):424–35. DOI: 10.1136/practneurol-2015-001191. PMID: 26201977.
18. Сухоруков В. С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии. Рациональная фармакотерапия 2007;(2):40–7. [Sukhorukov V. S. To the development of rational bases of energy therapy. Ratsional'naya farmakoterapiya = Rational Pharmacotherapy 2007;(2):40–7. (In Russ.)].
19. Miles M. V., Miles L., Tang P. H. et al. Systematic evaluation of muscle coenzyme Q10 content in children with mitochondrial respiratory chain enzyme deficiencies. Mitochondrion 2008;8(2): 70–80. DOI: 10.1016/j.mito.2008.01.003. PMID: 18313367.
20. Finsterer J., Bindu P. S. Therapeutic strategies for mitochondrial disorders. Pediatr Neurol 2015;52(3):302–13.

- DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.023. PMID: 25701186.
21. Koga Y., Akita Y., Nishioka J. et al. MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion* 2007;7(1–2):133–9. DOI: 10.1016/j.mito.2006.11.006. PMID: 17276739.
 22. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVI. М.: Эхо, 2015. [Federal guidelines on the use of medicines (formular system). Issue XVI. Moscow: Ekho, 2015. (In Russ.).]
 23. Rai P.K., Russell O.M., Lightowers R.N., Turnbull D.M. Potential compounds for the treatment of mitochondrial disease. *Br Med Bull* 2015;116:5–18. DOI: 10.1093/bmb/ldv046. PMID: 26590387.
 24. Bamman M.M., Shipp J.R., Jiang J. Mechanical load increases muscle IGF-1 and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280(3):383–90. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.3.E383. PMID: 11171591.
 25. Berman S., Ferrari P., Bernard P. et al. Responses of total and free insulin-like growth factor-1 and insulinlike growth factor-1 binding protein-3 after resistance exercise and training in elderly subjects. *Acta Physiol Scand* 1999;165(1):51–6. DOI: 10.1046/j.1365-201x.1999.00471.x. PMID: 10072097.
 26. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измаилов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014;(5):22–6. [Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute impairment of cerebral circulation: the proceedings of the Russian multicentre comparative open clinical examination. *Zhurnal neurologii i psykiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;(5):22–6. (In Russ.).]

Вклад авторов

С.В. Власенко: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
Е.Н. Пономаренко: написание текста рукописи, анализ полученных данных;
Г.М. Кушнир, Л.Л. Корсунская: анализ полученных данных;
Н.В. Ларина: обзор публикаций по теме статьи;
В.В. Шаланин: гистологическое исследование, анализ полученных результатов;
Н.И. Усольцева: обзор публикаций по теме статьи и участие в разработке дизайна исследования.

Authors' contributions

S.V. Vlasenko: developing the research design, article writing;
E.N. Ponomarenko: article writing, analysis of the obtained data;
G.M. Kushnir, L.L. Korsunskaya: analysis of the obtained data;
N.V. Larina: reviewing of publications of the article's theme;
V.V. Shalanin: histological examination, analysis of the obtained data;
N.I. Usolceva: reviewing of publications of the article's theme, participation in the developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.В. Власенко/S.V. Vlasenko: <http://orcid.org/0000-0002-1417-1164>
Е.Н. Пономаренко/E.N. Ponomarenko: <http://orcid.org/0000-0003-0106-1625>
Г.М. Кушнир/G.M. Kushnir: <http://orcid.org/0000-0002-9237-4629>
Л.Л. Корсунская/L.L. Korsunskaya: <http://orcid.org/0000-0003-0958-130X>
Н.В. Ларина/N.V. Larina: <http://orcid.org/0000-0002-6996-4823>
В.В. Шаланин/V.V. Shalanin: <http://orcid.org/0000-0001-5380-2048>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 22.08.2018. **Принята к публикации:** 01.10.2018.

Article received: 22.08.2018. **Accepted for publication:** 01.10.2018.

Особенности проведения высокодозной внутривенной иммунотерапии у пациентов со сниженным уровнем IgA в неврологической практике: обзор литературы и описание клинического случая

А.С. Ризванова¹, Н.В. Белова¹, А.А. Раскуражев¹, Д.А. Гришина¹, Н.И. Литвинов², Д.Е. Кутепов²,
Ю.В. Рябинкина², Т.В. Латышева³, Н.А. Супонева¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

²ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ (Волынская); Россия, 121352 Москва, Староволынская ул., 10;

³ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Алина Сафова Ризванова rizvanova.alina@gmail.com

Внутривенная высокодозная иммунотерапия — один из высокоэффективных доказанных методов лечения ряда аутоиммунных заболеваний нервной системы. В настоящее время накоплено достаточно знаний о спектре побочных эффектов и подходах к их профилактике и мониторингу. Большая часть из них нивелирована совершенствованием технологии процесса производства, однако анафилактические реакции остаются одной из неконтролируемых, хотя и редко встречающихся нежелательных реакций. Развитие аллергических реакций связывают с наличием у пациента антител к иммуноглобулину класса А (IgA), что проявляется снижением уровня IgA при рутинном иммунологическом исследовании. В статье представлен обзор литературы о распространенности дефицита IgA, его причинах. Описаны современный взгляд на необходимость рутинного исследования уровня IgA перед курсом внутривенной иммунотерапии, подходы к снижению риска развития серьезных нежелательных реакций в таких случаях. Представлен клинический случай лечения пациента с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и сниженным уровнем IgA.

Ключевые слова: внутривенная иммунотерапия, побочный эффект, нежелательное явление, анафилактическая реакция, снижение уровня IgA, профилактика

Для цитирования: Ризванова А.С., Белова Н.В., Раскуражев А.А. и др. Особенности проведения высокодозной внутривенной иммунотерапии у пациентов со сниженным уровнем IgA в неврологической практике: обзор литературы и описание клинического случая. Нервно-мышечные болезни 2018;8(3):58–64.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-58-64

Features of high-dose intravenous immunotherapy administration in patients with reduced IgA level in neurological practice: literature review and description of a clinical case

A.S. Rizvanova¹, N.V. Belova¹, A.A. Raskurazhev¹, D.A. Grishina¹, N.I. Litvinov², D.E. Kutepov²,
Yu.V. Ryabinkina², T.V. Latysheva³, N.A. Suponeva¹

¹Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

²Clinical Hospital No. 1, Administration of the President of the Russian Federation (Volynskaya);
10 Starovolynskaya St., Moscow 121352, Russia;

³Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Intravenous high-dose immunotherapy is one of the highly effective proven treatments for a number of autoimmune diseases of the nervous system. Nowadays there is enough knowledge about the spectrum of side effects and approaches to their prevention and monitoring. Most of them are leveled by improving the technology of the production process, but anaphylactic reactions remain one of the uncontrolled, albeit rare, undesirable reactions. The development of allergic reactions is associated with the presence of antibodies to immunoglobulin class A (IgA) in the patient, which is manifested by a decrease in the level of IgA during routine immunological examination. The article provides a review of the literature on the prevalence of IgA deficiency, its causes. A modern view of the need for routine testing of IgA level before the course of intravenous immunotherapy, approaches to reduce the risk of developing serious adverse reactions in such cases is described. A clinical case of treatment of a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and a reduced level of IgA is presented.

Key words: intravenous immunotherapy, side effect, adverse event, anaphylactic reaction, hypo-IgA, prevention

For citation: Rizvanova A.S., Belova N.V., Raskurazhev A.A. et al. Features of high-dose intravenous immunotherapy administration in patients with reduced IgA level in neurological practice: literature review and description of a clinical case. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(3):58–64.

Введение

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) человеческий — антителосодержащий продукт, полученный вследствие очистки большого количества человеческой плазмы более 10 тыс. доноров с использованием техники отделения фракции иммуноглобулинов (Ig) от других белков и компонентов плазмы, содержащий более 95 % Ig класса G (IgG) и только следовые значения IgA и IgM [1, 2].

Успешный опыт применения внутривенной иммунотерапии в клинической практике насчитывает более 30 лет. На сегодняшний день препараты ВВИГ используются в качестве иммуномодулирующей и иммунозаместительной терапии в различных областях медицины (гематология, педиатрия, ревматология, онкология, неврология и др.) не только в рамках утвержденных показаний, но и за ними (off label) [2, 3]. Широкое использование препаратов человеческого Ig в лечении обширного спектра заболеваний обусловлено их мультимодальным действием (противовоспалительное, иммуномодулирующее, противомикробное и др.), а также безопасностью и хорошей переносимостью [3–5].

В неврологической практике на основании исследований, обладающих I уровнем доказательности, препараты ВВИГ рекомендованы для лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), синдрома Гийена–Барре, миастении Гравис (при обострениях и в краткосрочном лечении тяжелого течения заболевания), мультифокальной моторной нейропатии и синдрома ригидного человека (степень рекомендаций A) [1, 4, 6]. Для лечения неврологических заболеваний используется так называемая высокодозная внутривенная иммунотерапия — от 1 до 2 г/кг массы тела пациента за 2–5-дневный курс лечения. Очевидно, что применение больших доз может быть сопряжено с высокими рисками развития нежелательных реакций на фоне терапии, в связи с чем этому вопросу уделяется особое внимание [7]. Как показывает опыт, опасения специалистов, сталкивающихся с необходимостью проведения курса внутривенной иммунотерапии, чаще всего связаны с отсутствием практики рутинного проведения данного вида лечения, страхом развития анафилактических реакций и фатальных исходов. В некоторых случаях это становится серьезным препятствием: пациенты получают помощь несвоевременно или вовсе получают отказ. Особенно это касается нестандартных ситуаций, например обнаружение сниженного уровня IgA в сыворотке крови пациента перед проведением курса внутривенной иммунотерапии.

В связи с этим вопрос безопасности терапии ВВИГ сохраняет свою актуальность, что побудило авторов к написанию данной статьи.

Нежелательные реакции на фоне внутривенной иммунотерапии

Нежелательные реакции, ассоциированные с внутривенной терапией, составляют до 15 % на все инфузии ВВИГ, однако большая часть характеризуется как легкие и обратимые — головная боль, озноб, покраснение лица, сыпь. Более серьезные реакции наблюдаются значительно реже, в 2–6 % случаев (см. таблицу) [2]. Стоит отметить, что при подкожном введении препарата частота последних в среднем составляет менее 1 %, как и в целом при данном способе введения наблюдается меньшее число нежелательных реакций, что делает возможным проведение высокодозной иммунотерапии в домашних условиях [8].

Тяжелые анафилактические реакции на фоне применения препаратов ВВИГ — очень редкое, однако жизнеугрожающее явление. Чаще всего они встречаются у пациентов с дефицитом IgA, вызванным наличием антител (IgG или реже IgE), которые, взаимодействуя с IgA в препарате человеческого Ig, могут вызвать анафилактическую реакцию [9, 10]. Поэтому в ряде инструкций к препаратам ВВИГ данному состоянию уделено особое внимание в разделе противопоказаний.

Несмотря на крайне низкую вероятность возникновения анафилаксии, в рутинной практике распространено проведение лабораторного теста на определение исходного уровня IgA в сыворотке крови у любого пациента перед началом внутривенной иммунотерапии. Тем не менее тактика ведения пациента со сниженным уровнем IgA остается дискуссионной, поскольку непосредственное определение анти-IgA IgG-антител в настоящее время недоступно в России и ряде других стран, в то время как коммерческое определение уровня анти-IgA IgE-антител недоступно пока для всего мирового медицинского сообщества.

Состояния, ассоциированные с дефицитом IgA

IgA — класс антител, который в организме выполняет преимущественно защитную роль в слизистых оболочках, предупреждая микробную инвазию, и поддерживает иммунный гомеостаз с микробиотой [11]. IgA обычно отсутствует при рождении, к 1 году жизни его содержание достигает приблизительно 30 % уровня взрослого человека. К подростковому возрасту

Нежелательные реакции на фоне внутривенной иммунотерапии
Undesirable effects during intravenous immunotherapy

Частота Frequency	Нежелательная реакция Undesirable effects
Частые (до 15 %) Common (up to 15 %)	Головная боль, миалгии, боль в спине, утомляемость, лихорадка, сыпь, тошнота, рвота, отечность/боль в месте инфузии, эритема, гипо-/гипертензия, тахикардия Headache, myalgia, backpain, fatigue, fever, rash, nausea, vomiting, edema/pain at the point of infusion, erythema, hypo/hypertension, tachycardia
Нечастые (до 6 %) Uncommon (up to 6 %)	Боль в груди, одышка, выраженная головная боль, асептический менингит, уртикарная сыпь, зуд, тромбозы (церебральная ишемия, инсульты, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, почечная интоксикация), гемолитические реакции вследствие изоагглютининовой реакции к Rh или другим группам крови, анафилактические/анафилactoидные реакции Chest pain, shortness of breath, pronounced headache, aseptic meningitis, urticarial rash, itch, thromboembolisms (cerebral ischemia, strokes, myocardial infarction, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, nephrotoxicity), hemolytic reactions caused by isoagglutinin reaction to Rh or other blood groups, anaphylactic/anaphylactoid reactions
Редкие (частные случаи) Rare (individual cases)	Анафилаксия вследствие IgE- или IgG-антител к IgA, прогрессирующая нейродегенерация, артрит, нарушения ритма сердца, острое поражение легких, ассоциированное с гемотрансфузией, нейтропения, псевдогипонатриемия, увеит, гипотермия, лимфоцитарный плевральный выпот, кожные реакции (лейкоцитокластический васкулит кожи, мультиформная эритема, крапивница, дисгидротическая экзема, макулопапулезная или экзематозная сыпь, алопеция) [2] Anaphylaxis caused by IgE or IgG antibodies to IgA, progressive neurodegeneration, arthritis, cardiac rhythm disorders; acute pulmonary disorders associated with blood transfusion; neutropenia, pseudohyponatremia, uveitis, hypothermia, lymphocytic pleural effusion, skin reactions (leukocytoclastic vasculitis, erythema multiforme, urticaria fever, dyshidrotic eczema, maculopapular or eczematous rash, alopecia) [2]

Примечание. Ig — иммуноглобулин.

Note. Ig —immunoglobulin.

уровень IgA составляет 0,8–4,0 г/л и обычно не меняется в течение жизни [12–14].

Уровень IgA, при котором состояние определяется как IgA-иммунодефицит, по данным большинства работ, составляет в среднем <7 мг/дл (0,07 г/л; 5–10 мг/дл), так как для многих лабораторий это наименьшая детектируемая концентрация Ig в сыворотке крови. При показателях уровня IgA выше 7 мг/дл, но в 2 раза ниже нормальных значений, состояние может быть расценено как частичный дефицит IgA [12, 13]. Последнее встречается также довольно часто, однако клиническая значимость этого состояния не определена.

Известно, что снижение уровня IgA наблюдается при таких состояниях, как селективный дефицит IgA, общий переменный иммунодефицит, дефицит подкласса IgG₂, атаксия-телеангиэктазия, ряд иммунодефицитных состояний, острый и хронический лимфобластный лейкоз, хроническая миелогенная лейкемия, макроглобулинемия, болезнь тяжелых цепей, и в ряде случаев — при применении некоторых препаратов (антиконвульсанты, ряд нестероидных противовоспалительных препаратов, сульфасалазин и др.) [12, 13].

Однако чаще всего дефицит IgA является селективным — наиболее распространенная форма первичного иммунодефицита [15, 13]. Это состояние встречается повсеместно, и его распространенность составляет в среднем 1:600 европейцев [15]. Данных о распространенности среди жителей России нет, однако в Российском национальном регистре больных с первичным иммунодефицитом, существующем с 1989 г., имеются

сведения о менее 1000 пациентов с селективным дефицитом IgA [16].

По данным ряда исследований, 2 из 3 пациентов с IgA-иммунодефицитом относительно здоровы и не нуждаются в проведении дополнительной диагностики и лечения. Однако до 20 % случаев дефицита IgA могут быть ассоциированы с дефицитом IgG и зачастую являются частью синдрома общего переменного иммунодефицита [17]. Показано, что только у 20–40 % пациентов с селективным дефицитом IgA и приблизительно у 29 % пациентов с общим переменным иммунодефицитом обнаруживаются анти-IgA-антитела. При этом именно они обуславливают возникновение анафилактических реакций при проведении внутривенной иммунотерапии. Кроме того, нередко эта категория больных страдает атопическими и аутоиммунными заболеваниями, что, в свою очередь, само по себе может предрасполагать к гистаминолиберирующим реакциям, т. е. потенцировать анафилactoидные реакции.

Анафилактические реакции, ассоциированные с наличием антител к IgA

По разным данным, анти-IgA IgG-антитела обнаруживаются в среднем у 25–30 % пациентов с дефицитом IgA, вызванным различными причинами, описанными выше. Анти-IgA IgE-антитела обнаруживаются намного реже. Следует подчеркнуть, что у абсолютного большинства уровень IgA в таком случае составляет следовые значения или не детектируется. Кроме того, в ряде работ встречаются данные о наличии анти-IgA IgG-антител у 2–7 % здоровых лиц [9, 17–20].

Первая анафилактическая реакция, ассоциированная с ВВИГ у пациента с дефицитом IgA, обусловленным наличием анти-IgA-антител, описана в 1968 г. [19]. С тех пор подобные наблюдения встречаются в литературе в единичных случаях.

В обзоре R. Rachid и соавт. проанализированы 27 описанных клинических случаев дефицита IgA и наличия анти-IgA IgG-антител, в которых в ответ на терапию препаратами человеческого IgG развились анафилаксия и другие нежелательные явления, такие как боль в животе, лихорадка, миалгия, тошнота [10]. Так, у подавляющего большинства пациентов уровень IgA составлял <10 мг/дл (следовые значения), препараты человеческого IgG вводили внутримышечно либо внутривенно, с содержанием IgA в препарате в большинстве случаев >50 мг/мл. Кроме того, тяжесть анафилаксии напрямую зависела от уровня IgA и титра анти-IgA IgG-антител. У большинства пациентов курс иммунотерапии был благополучно продолжен с использованием подкожного способа введения препарата и/или с меньшим содержанием IgA. В этом обзоре также описаны 49 пациентов с дефицитом IgA и наличием анти-IgA IgG-антител, которые перенесли курс лечения Ig без развития нежелательных явлений [10]. Следовательно, связь наличия антител к IgA с возникновением анафилактической реакции у пациентов, получающих терапию препаратами человеческого IgG, неоднозначна [21].

Таким образом, на основании проведенного анализа данных литературы можно заключить, что пониженное содержание IgA в сыворотке крови не может достоверно служить признаком наличия анти-IgA-антител, а следовательно, быть абсолютным противопоказанием к проведению терапии ВВИГ. Именно поэтому необходимость в рутинном определении уровня IgA перед началом терапии ставится отдельными авторами под сомнение [17].

В зарубежной практике перед началом терапии уровень IgA определяется только у тех пациентов, у которых уже были отмечены нежелательные реакции на фоне применения любых препаратов плазмы крови, в том числе ВВИГ [22].

Примечательно, что даже в случае снижения уровня IgA целесообразность рутинного определения анти-IgA-антител не установлена [10]. Опасения могут вызывать лишь случаи содержания IgA в следовых количествах или его полное отсутствие.

Клинический случай

Пациент, 64 лет, с диагнозом ХВДП (резистентная к глюкокортикостероидным препаратам форма), был рекомендован курс терапии ВВИГ по стандартной схеме: стартовая доза 2 г/кг массы тела с последующим введением препарата в дозе 1 г/кг массы тела [23, 24]. Перед началом терапии у пациента рутинно исследовали уровень IgA. При 1-м измерении уровень IgA составил 0,47 г/л,

что насторожило лечащих врачей в отношении вероятности наличия антител к IgA и возможного риска развития анафилаксии на фоне введения препарата. Это отсрочило начало терапии в общей сложности примерно на 1 мес. При повторном анализе в другой лаборатории уровень IgA составил 0,68 г/л. В 3-й лаборатории трижды было проведено исследование уровня IgA, который составил 0,89–0,95 г/л. Ни в одном из обследований не было зафиксировано следовых значений IgA.

В последующем больному все-таки проведен полноценный первичный курс терапии ВВИГ в общей дозе 2 г/кг массы тела, с обычной скоростью введения препарата. На фоне инфузий не зарегистрировано нежелательных явлений. Пациент перенес терапию удовлетворительно, с положительным эффектом в отношении неврологического дефицита: достигнута стойкая ремиссия, значительно снизился уровень инвалидизации. Повторные курсы терапии ВВИГ в поддерживающей дозе проходили без особенностей.

Обсуждение

Позднее нами был проведен анализ данных литературы, посвященный рекомендациям по тактике ведения пациентов, нуждающихся в высокодозной внутривенной иммунотерапии, но имеющих, по мнению специалистов, повышенные риски развития нежелательных явлений, связанных с дефицитом IgA, и др.

По данным литературы, освещенным выше, оснований для изменения тактики лечения пациента не было, поскольку состояние больного не могло быть расценено как IgA-дефицит (ни в одном из исследований значения не достигали <0,07 г/л или следовых) и вероятность возникновения анафилактических реакций у данного больного была чрезвычайно мала.

Приведенный клинический случай демонстрирует, что неправильная трактовка результатов исследования уровня IgA может ввести в заблуждение, приводя к дополнительным исследованиям и задержке начала терапии.

Тактика ведения пациентов с риском развития нежелательных явлений на фоне введения внутривенного иммуноглобулина (по данным литературы и собственного опыта)

Несмотря на скепсис зарубежных авторов в отношении рутинного определения уровня IgA перед началом внутривенной терапии, по нашему мнению, делать это необходимо. Полученные данные помогут насторожить врача в отношении возможных нежелательных реакций и решить вопрос о целесообразности премедикации либо изменении тактики ведения пациента. Так, в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России наблюдались 2 пациента с правильным диагнозом «аллергия на плазму» в связи с перенесенной анафилаксией на фоне переливания плазмы крови в послеоперационном периоде. Результаты

дополнительного обследования позволили установить диагноз селективного иммунодефицита IgA и в дальнейшем запретить назначение им препаратов, содержащих IgA (плазма крови, свежая кровь, поливалентные Ig). Однако были даны другие рекомендации: при необходимости можно использовать очищенные Ig и отмытые эритроциты, с предшествующей премедикацией. Это явилось ценной информацией для будущих urgentных и плановых ситуаций, которые могут потребовать введения препаратов крови данным пациентам.

В случае высокой настороженности в отношении риска возникновения нежелательных реакций на фоне введения ВВИГ (при наличии у пациента в анамнезе непереносимости компонентов крови, в том числе развитие побочных эффектов при предшествующем введении препаратов ВВИГ, следовые значения IgA и/или наличие анти-IgA IgG-антител, поливалентной аллергии, частых инфекционных заболеваний и др.) предусмотрены следующие тактики ведения пациентов:

- подкожный способ введения препаратов IgG, который по сравнению с внутривенным обладает в целом меньшим процентом нежелательных реакций;
- выбор препарата с наименьшим содержанием IgA ($\leq 2,5$ мг/мл), что ассоциировано с меньшим риском развития анафилактических реакций у пациентов с первичным иммунодефицитом с селективной или неселективной гипо-IgA-глобулинемией, а также имеющих антитела к IgA, образовавшиеся ранее вследствие предшествующих повторных инфузий препаратов, содержащих IgA [22, 23]. В качестве препарата выбора в данном случае может рассматриваться препарат Привиджен (10 % раствор человеческого Ig нормального; CSL Behring) из-за минимального в классе содержания IgA и высокой безопасности (инструкции по медицинскому применению препаратов человеческого Ig, зарегистрированных в России);
- введение препарата в первые часы инфузии на низкой скорости и дальнейшее увеличение скорости введения при хорошей переносимости [25–27].

Кроме того, известен эффект толерантности к препаратам ВВИГ, при котором после эпизода анафилаксии последующие инфузии переносятся удовлетворительно. Это может быть связано с блокированием анти-IgA-антител при повторных инфузиях препарата [24].

Хорошо зарекомендовала себя практика премедикации пациентов антигистаминными препаратами, нестероидными противовоспалительными (парацетамол 650–1000 мг, ибупрофен 200–400 мг), а при неэффективности вышеперечисленных — блокаторами H₂-рецепторов (ранитидин 75–300 мг) или глюкокортикостероидами (гидрокортизон 100–200 мг, преднизолон 20–40 мг) [10, 26].

У пациентов с высоким риском развития нежелательных реакций, в том числе у тех, у кого уже были

такие эпизоды ранее, внутривенные инфузии рекомендуется проводить под наблюдением врачей с наличием в медицинском учреждении всех необходимых условий для реанимационных мероприятий [28].

Следует отметить, что на сегодняшний день не зафиксировано ни одного случая анафилаксии у пациентов с дефицитом IgA, в том числе обусловленным наличием анти-IgA-антител, на фоне подкожного введения IgG [9, 29]. В настоящее время в России проходят регистрацию препараты человеческого Ig нормального для подкожного введения, которые в ближайшем будущем можно будет рекомендовать к применению [30].

Заключение

Препараты ВВИГ в последнее время нашли широкое применение в клинической практике и все чаще используются для лечения неврологических заболеваний. Относительная безопасность и хорошая переносимость позволяют применять их у детей, беременных женщин и пожилых лиц. В редких случаях возможно развитие тяжелых, жизнеугрожающих нежелательных реакций, однако оценка риска их возникновения предусматривает взвешенный подход во избежание необоснованной задержки лечения или отказа от терапии. Целесообразным представляется выбирать препараты с обширной доказательной базой эффективности и безопасности применения в неврологической практике. Например, препарат Привиджен показал высокую эффективность и безопасность по результатам масштабных клинических исследований, включивших более 200 пациентов с ХВДП [31].

При наличии возможности рекомендуется измерять уровень IgA у пациента до начала инфузий и оценивать риски развития нежелательных реакций на фоне препаратов человеческого Ig. Ключевым в их определении выступает аллергологический анамнез (атопия, крапивница, мастоцитоз, и особенно аллергия на компоненты препаратов крови), а также реакция на первую инфузию ВВИГ, которую во всех случаях обязательно необходимо проводить в условиях стационара.

Крайне важно, что настороженность в отношении развития нежелательных реакций не должна препятствовать лечению, но при этом требует взвешенного подхода с оценкой соотношения риска и пользы терапии. Риск побочных эффектов, связанный с наличием дефицита IgA, анамнестическими данными или просто отсутствием возможности измерения IgA до начала лечения, не должен рассматриваться как абсолютное противопоказание к проведению терапии. В таких случаях рекомендуется рассмотреть предложенную выше тактику лечения, заключающуюся в выполнении премедикации, выборе препарата ВВИГ, содержащего наименьшее количество IgA, и в тщательном соблюдении скорости введения (согласно инструкции).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lünemann J.D., Nimmerjahn F., Dalakas M.C. Intravenous immunoglobulin in neurology – mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11(2):80. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.253. PMID: 25561275.
- Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):S1–S46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023. PMID: 28041678.
- Gelfand E.W. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 2012;367(21):2015–25. DOI: 10.1056/NEJMr1009433. PMID: 23171098.
- Lünemann J.D., Quast I., Dalakas C.M. Efficacy of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. *Neurotherapeutics* 2016;13(1):34–46. DOI: 10.1007/s13311-015-0391-5. PMID: 26400261.
- Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия-Телеком, 2013. [Suponeva N.A., Piradov M.A. Intravenous immunotherapy in neurology. Moscow: Goryachaya liniya-Telekom, 2013. (In Russ.)].
- Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases (2008). *Eur J Neurol* 2008;15(9):893–908. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x. PMID: 18796075.
- Супонева Н.А., Пирадов М.А. Особенности проведения внутривенной иммунотерапии в неврологической клинике. Эффективная фармакотерапия 2014;(6):36–43. [Suponeva N.A., Piradov M.A. Peculiarities of the intravenous therapy in the neurologic clinic. *Effektivnaya farmakoterapiya* = *Efficient Pharmacotherapy* 2014;(6):36–43. (In Russ.)].
- Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics: targets & therapy* 2012;6:277. DOI: 10.2147/BTT.S25188.
- Rachid R., Castells M., Cunningham-Rundles C., Bonilla F.A. Association of anti-IgA antibodies with adverse reactions to γ -globulin infusion. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):228–30. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.061. PMID: 21397310.
- Rachid R., Bonilla F.A. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):628–34. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.047. PMID: 21835445.
- Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21(5):30–9. DOI: 10.1023/A:1012241117984. PMID: 11720003.
- Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010;30(1):10–6. DOI: 10.1007/s10875-009-9357-x. PMID: 20101521.
- Latiff A.H., Kerr M.A. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem* 2007;44(2):131–9. DOI: 10.1258/000456307780117993. PMID: 17362578.
- Bonilla F.A., Bernstein I.L., Khan D.A. et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(5):S1–S63. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61142-8. PMID: 15945566.
- WHO Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1997;109(1):1–28. PMID: 9274617.
- Бочарова К.А. Диагностика и лечение первичного иммунодефицитного состояния: селективный дефицит иммуноглобулина А. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2012;4(123):259–65. [Bocharova K.A. Diagnostics and management of primary immunodeficiency disease: The selective IgA deficiency. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*: Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy 2012;4(123):259–65. (In Russ.)].
- Lilic D., Sewell W.A. IgA deficiency: what we should – or should not – be doing. *J Clin Pathol* 2001;54(5):337–8. DOI: 10.1136/jcp.54.5.337. PMID: 11328829.
- Sandler S.G., Eckrich R., Malamut D., Mallory D. Hemagglutination assays for the diagnosis and prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. *Blood* 1994;84(6):2031–5. PMID: 8081004.
- Vyas G.N., Perkins H.A., Fudenberg H.H. Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet* 1968;2(7563):312–5. PMID: 4173734.
- Vyas G.N., Perkins H.A., Yang Y.M., Basantani G.K. Healthy blood donors with selective absence of immunoglobulin A: prevention of anaphylactic transfusion reactions caused by antibodies to IgA. *J Lab Clin Med* 1975;85(5):838–42. PMID: 804531.
- Ferreira A., Garcia Rodriguez M.C., Lopez-Trascasa M. et al. Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with γ -globulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;47(2):199–207. DOI: 10.1016/0090-1229(88)90072-4. PMID: 2450712.
- Stiehm E.R. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013;27(3):171–8. DOI: 10.1016/j.tmr.2013.05.004. PMID: 23835249.
- Супонева Н.А., Гришина Д.А. Внутривенная высокодозная иммунотерапия: практические рекомендации по применению в лечении дизиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата. Нервно-мышечные болезни 2015;5(4):16–23. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-16-23. [Suponeva N.A., Grishina D.A. Intravenous high-dose immunotherapy: practical recommendations for use in the treatment of neurological disimmune diseases. *Nervno-myshechnye bolezni* = *Neuromuscular Diseases* 2015;5(4):16–23. (In Russ.)].
- Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. Нервно-мышечные болезни 2016;6(1):44–53. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53. [Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. *Nervno-myshechnye bolezni* = *Neuromuscular Diseases* 2016;6(1):44–53. (In Russ.)].
- Orbach H., Katz U., Sherer Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29(3):173–84. DOI: 10.1385/CRIAI.29:3:173. PMID: 16391392.
- Bonilla F.A. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1238–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.033. PMID: 18842292.
- Björkander J., Hammarström L., Smith C.I. et al. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1987;7(1):8–15. DOI: 10.1007/bf00915419. PMID: 3494039.
- Eijkhout H.W., van den Broek P.J., van Der Meer J.W. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions

- to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 2003;61(6):213–7. PMID: 12948165.
29. Sundin U., Nava S., Hammarström L. Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol* 1998;112(2):341–6. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1998.00571.x. PMID: 9649200.
30. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Использование внутривенных иммуноглобулинов в лечении нервно-мышечных заболеваний. Иммуноглобулины для внутривенного введения: практические аспекты применения. Под ред. А.Г. Румянцев, А.Ю. Щербины. М.: Практическая медицина, 2018. С. 166–2010. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Use of intravenous immunoglobulins in treatment of neuromuscular disorders. Immunoglobulins for intravenous administration: practical aspects of use. Eds. A. G. Rumyantsev, A. Yu. Scherbina. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2018. P. 166–2010. (In Russ.)].
31. Léger J.M., De Bleecker J.L., Sommer C. et al. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(2):130–40. DOI: 10.1111/jns.12017. PMID: 23781960.

Вклад авторов

А.С. Ризванова: обзор публикаций по теме статьи, описание клинического случая, написание текста рукописи;
 Н.В. Белова, Д.А. Гришина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.А. Раскуражев, Н.И. Литвинов, Д.Е. Кутепов: описание клинического случая;
 Ю.В. Рябинкина, Т.В. Латышева: написание текста рукописи;
 Н.А. Супонева: описание клинического случая, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.S. Rizvanova: developing the research design, case description, article writing;
 N.V. Belova, D.A. Grishina: developing the research design, article writing;
 A.A. Raskurazhev, N.I. Litvinov, D.E. Kutepov: case description;
 Yu.V. Ryabinkina, T.V. Latysheva: article writing;
 N.A. Suponeva: case description, developing the research design, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.С. Ризванова/A.S. Rizvanova: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>
 Н.В. Белова/N.V. Belova: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>
 А.А. Раскуражев/A.A. Raskurazhev: <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>
 Д.А. Гришина/D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
 Н.И. Литвинов/N.I. Litvinov: <https://orcid.org/0000-0003-4220-8208>
 Д.Е. Кутепов/D.E. Kutepov: <https://orcid.org/0000-0001-7236-6288>
 Ю.В. Рябинкина/Yu.V. Ryabinkina: <https://orcid.org/0000-0001-8576-9983>
 Т.В. Латышева/T.V. Latysheva: <https://orcid.org/0000-0001-5880-8174>
 Н.А. Супонева/N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Financing. The study was carried out in the framework of the state assignment of the Research Center of Neurology.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 10.09.2018. **Принята к публикации:** 03.10.2018.

Article received: 10.09.2018. **Accepted for publication:** 03.10.2018.

Отклик на статью «Стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит и острая моторная аксональная нейропатия: сложности диагностики и лечения пациентов с перекрестными синдромами. Клиническое наблюдение»

Н.А. Супонева, И.С. Бакулин, А.С. Ризванова, Р.Н. Коновалов, Ю.Е. Коржова

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Наталья Александровна Супонева nasu2709@mail.ru

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-65-69

Response to the article “Bickerstaff brainstem encephalitis, acute transverse myelitis, and acute motor axonal neuropathy: diagnostic and treatment challenges in patients with concomitant syndromes. Clinical observation”

N.A. Suponeva, I.S. Bakulin, A.S. Rizvanova, R.N. Konovalov, Yu.E. Korzhova

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Уважаемая редакция!

В 3-м номере журнала «Нервно-мышечные болезни» за 2017 г. был представлен чрезвычайно любопытный и сложный для диагностики клинический случай сочетания продольно-распространенного поперечного миелита, стволового энцефалита и острой моторной аксональной нейропатии. Состояние пациентки авторами было расценено как дизиммунный перекрестный синдром (overlap syndrome), включающий острый идиопатический поперечный миелит, стволовой энцефалит Бикерстаффа (СЭБ) и острую моторную аксональную нейропатию [1].

Внимательно ознакомившись с представленными в статье данными, мы хотим поделиться своими соображениями. В первую очередь вызывает вопросы диагноз «идиопатический поперечный миелит». Дело в том, что до настоящего времени отсутствуют специфические биомаркеры идиопатического миелита, и постановка этого диагноза возможна только после исключения других причин поражения спинного мозга. Как известно, в дифференциально-диагностическом ряду продольно-распространенного миелита стоят в первую очередь расстройства из спектра оптикомиелита и системных аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, болезнь Шегрена, нейросаркоидоз и др.) [2, 3]. Для исключения этих заболеваний в представленном наблюдении целесообразно исследование сыворотки крови на антитела к аквапорины 4 (высокоспецифичный маркер расстройств

из спектра оптикомиелита), а также исследование антител — маркеров системных заболеваний (антитела к двуспиральной ДНК, антинуклеарный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и др.) [4, 5]. Наличие в описанном наблюдении сочетания продольно-распространенного поперечного миелита с поражением ствола (с тенденцией к субэпендимальной локализации очагов, особенно на уровне продолговатого мозга) является дополнительным основанием для обсуждения расстройства из спектра оптикомиелита. В настоящее время поражение ствола мозга с наличием очагов повреждения в продолговатом мозге/области *area postrema* рассматривается как один из основных признаков этой группы заболеваний [4, 6].

Установление в представленном случае диагноза СЭБ также показалось спорным, так как при отрицательном анализе на IgG-антитела к ганглиозиду GQ1b необходимо наличие у пациента всех 3 клинических признаков, типичных для СЭБ: двусторонней наружной офтальмоплегии, атаксии и снижения уровня бодрствования [7]. Однако описанные в представленном наблюдении клинические признаки поражения ствола (тошнота, головокружение, сонливость) не удовлетворяют классическим представлениям о СЭБ и в большей степени характерны для расстройств из спектра оптикомиелита [8, 9].

В описанном наблюдении также обращают на себя внимание анемия, увеличение скорости оседания эритроцитов и концентрации С-реактивного белка, что

дает основания для исключения системных аутоиммунных заболеваний, нередко сочетающихся с расстройствами из спектра оптикомиелита [10].

Таким образом, у пациентки были все основания обсуждать более очевидное патологическое состояние — оптикомиелит-ассоциированное расстройство, во вторую очередь — системные заболевания с поражением центральной нервной системы. И только при исключении таковых рассматривать overlap syndrome.

Определенные вопросы вызывают также острое развитие мышечной слабости у больной и интерпретация ее как острой моторной полинейропатии (аксональной формы синдрома Гийена—Барре). Во-первых, наличие нарушений чувствительности по полиневритическому типу в нижних конечностях, нейропатического болевого синдрома ставит под сомнение полное отсутствие нарушений функции сенсорных нервов. При сохранных S-ответах в данном случае, на наш взгляд, следует рассматривать возможность поражения у пациентки тонких немиелинизированных волокон. К сожалению, в статью не был включен протокол электронейромиографического исследования: на наш взгляд, для таких клинических случаев представление первичных данных добавляет интереса и позволяет читателю самостоятельно сделать выводы, сопоставив их с мнением авторов. Удивительным является упоминание о полном выздоровлении пациентки от предполагаемой острой моторной аксональной нейропатии, поскольку, как показывает опыт работы Научного центра неврологии, в подавляющем большинстве случаев у таких пациентов отмечаются остаточные клинические признаки, регистрируемые как при клиническом, так и при нейрофизиологическом осмотре [11–14]. В связи с этим было бы полезным представить результаты электронейромиографического исследования в динамике.

Действительно, в литературе имеется ограниченное число публикаций, посвященных сочетанию поперечного миелита с острой полинейропатией. В упомянутых авторами статьях в первом случае описано сочетание синдрома Гийена—Барре (форма острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии) с поперечным миелитом на фоне болезни кошачьих царапин с регрессом симптоматики и очагов повреждения по данным магнитно-резонансной томографии после внутривенного иммуноглобулина и внутривенного метилпреднизолона [15]. Вторая статья посвяще-

на описанию случая сочетания поперечного миелита с аксональной формой синдрома Гийена—Барре — острой моторно-сенсорной аксональной нейропатией — однако у пациента отмечен лишь частичный регресс симптоматики, несмотря на курс плазмафереза, пульс-терапию метилпреднизолоном и курс циклофосфамида [16]. Однако стоит обратить внимание, что ни в одной, ни в другой публикации у пациентов не были исследованы антитела к аквапорину 4 и антитела, ассоциированные с системными васкулитами, хотя основания для этого были.

Стоит отметить, что при расстройствах из спектра оптикомиелита в литературе обсуждается возможность поражения периферических нервов, патогенез развития которого связан с комплемент-опосредованным поражением нерва антителами к аквапорину 4 (в случае аквапорин-серопозитивного оптикомиелита) или антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG) (в случае серонегативного оптикомиелита [10]). В связи с этим сочетание признаков поражения центральной и периферической нервных систем в описанном клиническом случае, на наш взгляд, не противоречит концепции оптикомиелит-ассоциированных расстройств, даже в отсутствие очевидных данных о наличии поражения зрительного нерва.

Заключение

По совокупности представленных данных аутоиммунная природа патологического состояния пациентки, описанной А.Ф. Муртазиной и соавт. [1], не вызывает сомнений, однако, по нашему мнению, установление нозологической принадлежности крайне необходимо. Постановка правильного диагноза в конкретном случае имеет большое значение, так как будет определять дальнейшую тактику ведения пациентки. Например, при расстройствах из спектра оптикомиелита будет необходимо проведение длительной иммуносупрессивной терапии (азатиоприн или ритуксимаб) для предотвращения повторных, часто инвалидизирующих обострений заболевания.

При исключении перечисленных выше заболеваний крайне необходимо продолжить динамическое наблюдение за состоянием пациентки в течение нескольких лет, поскольку более чем в половине случаев изначально диагностированного идиопатического миелита в течение последующих 2 лет устанавливается альтернативный диагноз [17].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Муртазина А.Ф., Наумова Е.С., Никитин С.С. и др. Стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит и острая моторная аксональная нейропатия: сложности диагностики и лечения пациентов с перекрестными синдромами. Клиническое наблюдение. Нервно-мышечные болезни 2017;7(3):56–62. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-56-62. [Murtazina A.F., Naumova E.S., Nikitin S.S. et al. Bickerstaff brainstem encephalitis, acute transverse myelitis, and acute motor axonal neuropathy: diagnostic and treatment challenges in patients with concomitant syndromes. Clinical observation. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2017;7(3):56–62. (In Russ.)].
2. Бакулин И.С., Васильев А.В., Брюхов В.В. и др. Дифференциальная диагностика миелитов при демиелинизирующих заболеваниях. Нервные болезни 2015;(4):9–17. [Bakulin I.S., Vasilyev A.V., Bryukhov V.V. et al. Differential diagnosis of myelitis in demyelinating diseases. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2015;(4):9–17. (In Russ.)].
3. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology 2002;59(4):499–505. DOI: 10.1212/wnl.59.4.499. PMID: 12236201.
4. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. International panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015;85(2):177–89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729. PMID: 26092914.
5. Симанив Т.О., Второва Н.В., Воробьева А.А. и др. Диагностическое значение антител к аквапорину 4 при заболеваниях центральной нервной системы. Нейрохимия 2014;31(3):246. [Simaniv T.O., Vtorova N.V., Vorobyeva A.A. et al. The diagnostic value of aquaporin 4 antibodies in central nervous system diseases. Neyrokimiya = Neurochemistry 2014;31(3):246. (In Russ.)].
6. Симанив Т.О., Васильев А.В., Воробьева А.А. и др. Алгоритм диагностики оптиконевромиелита (болезнь Девика). Нервные болезни 2014;(2):6–11. [Simaniv T.O., Vasiliev A.V., Vorobyeva A.A. et al. Algorithm of neuromyelitis optica (Devic's disease) diagnosis. Nervnye bolezni = Neural Diseases 2014;(2):6–11. (In Russ.)].
7. Graus F, Titulaer M.J., Balu R. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15(4):391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. PMID: 26906964.
8. Wingerchuk D.M., Weinshenker B.G. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Handb Clin Neurol 2014;122:581–99. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00025-X. PMID: 24507536.
9. Симанив Т.О., Воробьева А.А., Смирнова Н.В. и др. Оптикомиелит и аквапорин-ассоциированные синдромы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(2–2):31–7. [Simaniv T.O., Vorobyeva A.A., Smirnova N.V. et al. Neuromyelitis optica and aquaporin-associated syndromes. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(2–2):31–7. (In Russ.)].
10. Han J., Yang M., Zhu J., Jin T. Complexity and wide range of neuromyelitis optica spectrum disorders: more than typical manifestations. Neuropsychiatr Dis Treat 2017;13:2653–60. DOI: 10.2147/NDT.S147360. PMID: 29118581.
11. Супонева Н.А., Гришина Д.А., Пирадов М.А. Синдром Гийена–Барре: нейрофизиологическое катамнестическое исследование. Неврологический журнал 2013;18(5):13–200. [Suponeva N.A., Grishina D.A., Piradov M.A. Guillain–Barre syndrome: neurophysiological follow-up study. Nevrologicheskij zhurnal = Neurological Journal 2013;18(5):13–200. (In Russ.)].
12. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Синдром Гийена–Барре: особенности восстановления демиелинизирующих и аксональных форм. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2012;6(4):18–25. [Grishina D.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. Guillain–Barre syndrome: recovery patterns in demyelinating and axonal forms. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2012;6(4):18–25. (In Russ.)].
13. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А., Гнедовская Е.В. Качество жизни и социальная адаптация пациентов, перенесших синдром Гийена–Барре. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(8):61–7. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A., Gnedovskaya E.V. Quality of life and social adaptation of patients with Guillain–Barre syndrome. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(8):61–7. (In Russ.)].
14. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 200 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Guillain–Barre syndrome: Diagnosis and treatment. Moscow: MEDpress-inform, 2011. 200 p. (In Russ.)].
15. Carman K.B., Yimenicioglu S., Ekici A. et al. Co-existence of acute transverse myelitis and Guillain–Barré syndrome associated with Bartonella henselae infection. Paediatr Int Child Health 2013;33(3):190–2. DOI: 10.1179/2046905512Y.00000000044. PMID: 23930734.
16. Oliveira L.M., Cury R.G., Castro L.H., Nitrini R. Concomitant transverse myelitis and acute axonal sensory-motor neuropathy in an elderly patient. Case Reports Immunol 2017;2017:7289474. DOI: 10.1155/2017/7289474. PMID: 28785494.
17. Debette S., de Sèze J., Pruvo J.P. et al. Long-term outcome of acute and subacute myelopathies. J Neurol 2009;256(6):980–8. DOI: 10.1007/s00415-009-5058-x. PMID:19252779.

Ответ на письмо в редакцию

Мы благодарны авторам письма за интерес к нашей работе, основной целью которой было представить сложное клиническое наблюдение. Ни у кого не вызывает сомнений и возражений необходимость дополнительных исследований при изолированном поперечном миелите, а именно определение антител к аквапорину 4 и маркеров системных болезней.

В обсуждаемом случае отмечалось острое развитие поражения нервной системы на нескольких уровнях за короткий промежуток времени при отсутствии клинических признаков системного аутоиммунного заболевания, что позволяет ограничить диагностический поиск.

Многоуровневое поражение нервной системы было доказано наличием миелита по данным магнитно-резонансной томографии, признаками вовлечения периферических нервов по результатам нейрофизиологического обследования (снижение амплитуды М-ответов мышц стопы, регистрация спонтанной активности в мышцах при электромиографическом исследовании (ЭМГ)). Полученные данные ЭМГ невозможно объяснить очаговым поражением спинного мозга на шейном и грудном уровнях, что однозначно указывает на наличие сопутствующей моторной аксональной полинейропатии.

В статье четко указано, что у пациентки было «снижение поверхностной и глубокой чувствительности в ногах и туловище до уровня ThX», что говорит о проводниковом типе нарушения чувствительности при отсутствии вовлечения периферических сенсорных волокон — потенциал действия нерва в подобных случаях всегда будет нормальным, что и доказано в данном случае.

Вызывает недоумение, каким образом «сохранность S-ответов», по мнению авторов письма, позволяет рассматривать возможность поражения тонких немиелинизированных волокон и быть причиной нейропатической боли.

Нормальные потенциалы действия нервов при ЭМГ-исследовании сенсорных волокон ног при жалобах на нарушение чувствительности подтверждают сохранность сенсорных миелинизированных волокон, что соответствовало клинической картине.

Основываясь только на собственном опыте, авторы письма выражают «удивление относительно полного выздоровления пациентки с предполагаемой острой моторной аксональной нейропатией», при том что в зарубежной литературе описано достаточное число случаев полного восстановления [1–3].

Число описаний наблюдений перекрестных синдромов Гийена—Барре (СГБ) с поперечным миелитом в мировой литературе не является казуистикой, кроме того информированность и настороженность

зарубежных специалистов относительно их существования позволили описать комбинацию не только СГБ с поперечным миелитом, но и СГБ, поперечным миелитом и миозитом [4].

В ссылках на использованную литературу мы оставляем за собой право выбирать те статьи, которые считаем информативными в свете представленного изложения. Нет никакой смысловой нагрузки в том, что в цитируемой статье К.В. Carman и соавт. [5] в заголовке указано на комбинацию поперечного миелита и СГБ, ассоциированного с *Bartonella henselae* (инфекционный возбудитель болезни кошачьей царапины). Последнее обстоятельство, а именно возможность ассоциации СГБ с *Bartonella henselae*, лишь расширяет спектр возможных иницирующих агентов, как это известно для *Campylobacter Jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae* и др.

Замечание, что в цитируемых работах также не определяли титр антител к аквапорину 4 и антител, ассоциированных с системными васкулитами, мы вынуждены оставить без ответа, так как оно должно быть адресовано авторам упомянутых статей [5, 6], но при этом обращаем внимание на то, что отсутствие анализа не вызывает сомнения в диагнозе в связи с типичностью клинической картины.

Представленные в работе F. Graus и соавт. [7] критерии диагностики стволового энцефалита Бикерстаффа (СЭБ) противоречат критериям, разработанным в 2014 г. рабочей группой по классификации СГБ [8]. При этом F. Graus и соавт. не отрицают предложенную классификацию, согласно которой СЭБ может проявляться лишь острой атаксической гиперсомноленцией. Это не позволяет отрицать СЭБ в структуре перекрестного синдрома в представленном наблюдении.

Авторы письма ставят вопрос о необходимости дифференциального диагноза не с классическим оптикомиелитом, а с так называемым оптикомиелит-ассоциированным расстройством (ОМ-АР) при отсутствии признаков поражения зрительного нерва, наличии бульбарных нарушений и гиперсомноленции. Однако диагностированная аксональная моторная полинейропатия является одним из основных дифференциально-диагностических критериев в представленном наблюдении. Говоря о возможности сочетания поражения центральной и периферической нервных систем при ОМ-АР, авторы письма ссылаются на работу J. Naп и соавт. [9]. Однако внимательное прочтение указанной статьи не позволяет обнаружить в тексте сведений, на которые сделан упор: J. Naп и соавт. рассматривают поражение периферических нервов как один из возможных механизмов зуда. В отечественной и зарубежной литературе мы не смогли найти клинических примеров полинейропатии двигательных нервов при ОМ-АР.

Таким образом, диагноз СГБ в представленном наблюдении является обоснованным, что подтверждается положительным ответом на патогенетическую терапию внутривенным иммуноглобулином. Рассматриваемый случай охватывает период наблюдения 9 мес.

Несмотря на то что данные по анамнезу на день нашего ответа составляют 2,5 года, мы не включаем их в аргументы при обсуждении, но информируем всех интересующихся о том, что сегодня пациентка не

предъявляет жалоб и по данным дополнительных обследований не имеет изменений, характерных для оптикомиелита.

Коллектив авторов статьи «Стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит и острая моторная аксональная нейропатия: сложности диагностики и лечения пациентов с перекрестными синдромами. Клиническое наблюдение»

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Triggs W.J., Cros D., Gominak S.C. et al. Motor nerve inexcitability in Guillain–Barré syndrome. The spectrum of distal conduction block and axonal degeneration. *Brain* 1992;115(Pt5): 1291–302. DOI: 10.1093/brain/115.5.1291. PMID: 1422789.
2. Uncini A. Guillain–Barré syndrome: what have we learnt during one century? A personal historical perspective. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(10):632–64. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.08.006. PMID: 27659900.
3. Uncini A., Manzoli C., Notturmo F., Capasso M. Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain–Barré syndrome subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1157e1163. DOI: 10.1136/jnnp.2010. PMID: 20870864.
4. Topcu Y., Bayram E., Karaoglu P. et al. Coexistence of myositis, transverse myelitis, and Guillain–Barré syndrome following Mycoplasma pneumonia infection in an adolescent. *J Pediatr Neurosci* 2013;8(1):59–63. DOI: 10.4103/1817–1745. PMID: 23772249.
5. Carman K.B., Yimenicioglu S., Ekici A. et al. Co-existence of acute transverse myelitis and Guillain–Barré syndrome associated with Bartonella henselae infection. *Paediatr Int Child Health* 2013;33(3):190–2. DOI: 10.1179/2046905512Y.0000000044. PMID: 23930734.
6. Oliveira L.M., Cury R.G., Castro L.H., Nitrini R. Concomitant transverse myelitis and acute axonal sensory-motor neuropathy in an elderly patient. *Case Reports Immunol* 2017;2017:7289474. DOI: 10.1155/2017/7289474. PMID: 28785494.
7. Graus F., Titulaer M.J., Balu R. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15(4):391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. PMID: 26906964.
8. Wakerley B.R., Uncini A., Yuki N., GBS Classification Group. Guillain–Barré and Miller Fisher syndromes – new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol* 2014;10(9):537–44. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.138. PMID: 25072194.
9. Han J., Yang M., Zhu J., Jin T. Complexity and wide range of neuromyelitis optica spectrum disorders: more than typical manifestations. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2653–60. DOI: 10.2147/NDT.S147360. PMID: 29118581.

Уважаемые читатели!

В статье А.Ф. Муртазиной и соавт. «Стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит и острая моторная аксональная нейропатия: сложности диагностики и лечения пациентов с перекрестными синдромами. Клиническое наблюдение», опубликованной в журнале «Нервно-мышечные болезни» № 3 (2017) на с. 59 вместо: «На 43-и сутки болезни начата терапия рекомбинантным иммуноглобулином в дозе 2 г/кг массы тела в сутки внутривенно капельно в течение 5 дней» следует читать: «На 43-и сутки болезни начата терапия рекомбинантным иммуноглобулином в дозе 2 г/кг массы тела на курс внутривенно капельно в течение 5 дней».

Авторы приносят извинения за допущенную опечатку.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно-мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ). Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу

info@neuromuscular.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в НМБ».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.