



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 11

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

NEUROLOGY / RHEUMATOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Ведущие редакторы: Ксения Кириллова,
Наталья Марченко, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Балицкая,
Сергей Палилов, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 30 июня 2022 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2022

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудиторией с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.04.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



Founder and publisher:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

Editorial team: Ksenia Kirillova,
Nataliya Marchenko, Irina Filippova,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Balitskaya, Sergey Palilov,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index П5802

Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office. Reproduction of materials is allowed
under Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontegrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on June 30, 2022.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of

Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2022

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2022
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2022
№3	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	28.02.2022
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.03.2022
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2022
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2022
№7	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2022
№8	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valery M. Svistushkin</i>	30.04.2022
№9	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.04.2022
№10	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2022
№11	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2022
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2022
№13	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.07.2022
№14	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2022
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2022
№16	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2022
№17	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2022
№18	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.09.2022
№19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2022
№20	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2022
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2022
№22	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2022
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2022

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Хитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялькова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гнусев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик ИМН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерничий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхова Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Vladimir A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (*endocrinology*)

A.A. Vizev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

S.F. Gnusaev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolaček (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhnevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhlin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalinikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant, Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Цереброваскулярные заболевания

- Шишкова В.Н., Капустина Л.А., Имамгазова К.Э.
Современный взгляд на перспективы медикаментозной терапии в постинсультной нейрореабилитации 8

Когнитивные расстройства

- Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С.
Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: методические рекомендации по проведению когнитивного тренинга 18
- Титаренко А.В., Шишкин С.В., Щербакова Л.В., Веревкин Е.Г., Hubacek J.A., Bobak M., Малютина С.К.
Связь семейного статуса и возрастной динамики когнитивных функций при старении в российской популяционной выборке 27

Терапия боли

- Суставная патология при скелетно-мышечной поясничной боли: диалог невролога и ревматолога 36
- Бахтадзе М.А., Воскресенская О.Н., Прохоров Д.Е.
Кильский опросник для выявления рисков формирования хронической боли в спине: лингвистическая адаптация русскоязычной версии 42
- Парфенов В.А., Парфенова Е.В.
Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине 48

Нервно-психические расстройства

- Пчелина П.В., Сурсаев В.А., Полуэктов М.Г.
Информационная перегрузка и нарушения сна 54
- Пизова Н.В., Пизов А.В., Соловьев И.Н.
Бессонница: факторы риска, половозрастные особенности и подходы к терапии 62

Ревматология

- Елисеев М.С., Желябина О.В.
Колхицин при COVID-19: короткий путь от теории к практике 71
- Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Аболешина А.В., Коваленко А.А.
Оптимальный способ восполнения дефицита основных веществ для благополучия суставов 80
- Муравьева Н.В., Белов Б.С.
Ингибиторы интерлейкина-6: от терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний до использования при COVID-19 88
- Шафиева И.А., Булгакова С.В., Шафиева А.В.
Оценка переносимости препаратов золедроновой кислоты для парентерального введения 96

Практика

- Житкова Ю.В., Хасанова Д.Р.
Опыт лечения постковидных когнитивных нарушений (клиническое наблюдение) 102
- Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А.
Тревожные расстройства и нарушения сна 108
- Насонова Т.И.
Ведение пациентов с хронической поясничной болью и фибромиалгией 114

Content

Cerebrovascular diseases

- Shishkova V.N., Kapustina L.A., Imamgayazova K.E.
A current view on the prospects for pharmaceutical therapy in neurorehabilitation after stroke 8

Cognitive impairment

- Kindarova A.A., Fantalis D., Preobrazhenskaya I.S.
Nonpharmacological treatment of cognitive impairment: cognitive training guidelines 18
- Titarenko A.V., Shishkin S.V., Shcherbakova L.V., Verevkin E.G., Hubacek J.A., Bobak M., Malyutina S.K.
Association between marital status and age dynamics of cognitive functions in ageing in a Russian population sample 27

Pain therapy

- Joint pathology in musculoskeletal lumbar pain: a dialogue between a neurologist and a rheumatologist. 36
- Bakhtadze M.A., Voskresenskaya O.N., Prokhorov D.E.
The Keele STarT Back Screening Tool Questionnaire: linguistic adaptation of the Russian language version 42
- Parfenov V.A., Parfenova E.V.
A personalized approach to the management of patients with chronic nonspecific back pain 48

Neuropsychiatric disorders

- Pchelina P.V., Sursaev V.A., Poluektov M.G.
Information overload and sleep disorders 54
- Pizova N.V., Pizov A.V., Solovyov I.N.
Insomnia: risk factors, sex- and age-specific features, and therapeutic approaches 62

Rheumatology

- Eliseev M.S., Zheliabina O.V.
Colchicine for the treatment of COVID-19: short path from theory to practice. 71
- Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Aboleshina A.A., Kovalenko A.A.
The optimal way to fill the deficiency of essential substances for the well-being of the joints 80
- Muravyeva N.V., Belov B.S.
Interleukin-6 inhibitors: from the therapy of immuno-inflammatory rheumatic diseases to use in COVID-19 88
- Shafieva I.A., Bulgakova S.V., Shafieva A.V.
Evaluation of the tolerability of zoledronic acid preparations for parenteral administration. 96

Practice

- Zhitkova Yu.V., Khasanova D.R.
Treatment experience of post-COVID cognitive impairment (clinical observation). 102
- Ebzeeva E.Yu., Polyakova O.A.
Anxiety and sleep disorders. 108
- Nasonova T.I.
Management of patients with chronic low back pain and fibromyalgia 114

Современный взгляд на перспективы медикаментозной терапии в постинсультной нейрореабилитации

В.Н. Шишкова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

Л.А. Капустина¹, <https://orcid.org/0000-0002-7970-2480>, mila.kapustina.68@mail.ru

К.Э. Имамгаязова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2099-1329>, pde@gnicpm.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Учитывая актуальность проблемы медикаментозной поддержки в постинсультной нейрореабилитации, было спланировано и проведено открытое многоцентровое исследование.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии препаратом Брейнмакс®, представляющим оригинальную комбинацию двух лекарственных препаратов: этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) (100 мг/мл) и мeldonium dihydrate (100 мг/мл) в виде раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций, у пациентов, перенесших ишемический инсульт, в остром и раннем восстановительном периоде.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, перенесших первый ишемический инсульт в каротидной или вертебробазилярной системе, соответствующих критериям включения/исключения. Общая длительность терапии составила 24 дня. Эффективность терапии оценивалась по следующим методикам: модифицированной шкале Рэнкина (mRS), шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), индексу мобильности «Ривермид» (RMI), Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA).

Результаты. К окончанию терапии было отмечено улучшение общего состояния у всех пациентов. По сравнению с первым визитом, подавляющее большинство пациентов отмечали, что у них возникает меньше сложностей с передвижением, самообслуживанием и выполнением повседневных дел. Также к окончанию терапии отмечалась достоверная положительная динамика суммарного балла по шкале NIHSS, индекса мобильности «Ривермид» и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций ($p < 0,05$). Доля пациентов с зарегистрированными случаями нежелательных явлений (НЯ) составила 3,33%. Все НЯ носили транзиторный характер и не требовали отмены препарата. Серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было.

Выводы. В проведенном исследовании была показана значимая положительная динамика основных проявлений ишемического инсульта: регресс неврологического дефицита, функциональных и когнитивных нарушений. При этом была отмечена низкая частота нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Брейнмакс®, не повлекших прекращения терапии, серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было.

Ключевые слова: нейрореабилитация, нейропротекция, этилметилгидроксипиридина сукцинат, мeldonium, ишемический инсульт, ранний восстановительный период

Для цитирования: Шишкова В.Н., Капустина Л.А., Имамгаязова К.Э. Современный взгляд на перспективы медикаментозной терапии в постинсультной нейрореабилитации. *Медицинский совет*. 2022;16(11):8–17. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-8-17>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A current view on the prospects for the pharmaceutical therapy in neurorehabilitation after stroke

Veronika N. Shishkova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

Lyudmila A. Kapustina¹, <https://orcid.org/0000-0002-7970-2480>, mila.kapustina.68@mail.ru

Kamilla E. Imamgayazova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2099-1329>, pde@gnicpm.ru

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 129110, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. Given due regard to the urgency of the issue of pharmaceutical support in neurorehabilitation after stroke, an open multicenter study was designed and conducted.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of therapy with Brainmax®, which is an original combination of two drugs: ethylmethyldihydroxypyridine succinate (EMHPS) (100 mg/ml) and meldonium dihydrate (100 mg/ml) in the form of a solution for intravenous and intramuscular injections in patients with ischemic stroke in the acute and early recovery period.

Materials and methods. The study included 60 patients aged 18 to 80 years with the first ischemic stroke in the carotid or vertebrobasilar system, meeting the inclusion/exclusion criteria. The total duration of therapy was 24 days. The efficacy of therapy was assessed using the following tools: modified Rankin Scale (mRS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Rivermead Mobility Index (RMI), Montreal Cognitive Assessment scale (MoCA).

Results. All patients showed improvement of their general condition by the end of therapy. The vast majority of patients noted that they had fewer difficulties with movement, self-care and daily activities as compared to the first visit. There was also a significant improvement in the total scores on the NIHSS scale, the Rivermead Mobility Index, and the Montreal Cognitive Assessment Scale ($p < 0.05$) by the end of therapy. The proportion of patients with reported adverse events (AEs) accounted for 3.33%. All AEs were transient and did not require cessation of the therapy. No serious side effects were recorded in any of the groups.

Conclusions. The study showed significant improvement of the key symptoms of ischemic stroke: regression of neurological deficit, functional and cognitive impairment. On top of that, it was noted that the incidence of adverse events associated with the use of Brainmax® was low, which did not lead to cessation of therapy. No serious side effects were recorded in any of the groups.

Keywords: neurorehabilitation, neuroprotection, ethylmethylhydroxypyridine succinate, meldonium, ischemic stroke, early recovery period

For citation: Shishkova V.N., Kapustina L.A., Imamgayazova K.E. A current view on the prospects for pharmaceutical therapy in neurorehabilitation after stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(11):8–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-8-17>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на предпринимаемые меры, инсульт остается актуальнейшей мировой проблемой, учитывая возрастающие цифры заболеваемости, инвалидизации и смертности населения большинства стран, в т. ч. и в РФ [1]. В структуре общей смертности в РФ инсульт занимает второе место, уступая лишь смертности от острой коронарной патологии. Не менее важной проблемой является развитие повторных инсультов, доля которых велика и составляет почти 30% от общего числа всех новых случаев инсульта в нашей стране [2]. Помимо быстрорастущей заболеваемости и смертности, еще одна серьезнейшая медико-социальная проблема, связанная с инсультом, – это инвалидизация, т. е. полная или частичная утрата функциональной состоятельности человека, поскольку более 30% перенесших инсульт нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, а менее чем 10% выживших смогут вернуться к прежней трудовой деятельности [2]. Следует отметить, что в нашей стране инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения. Согласно официальным данным, 80,0% всех новых случаев инсульта составляет ишемический инсульт, среди повторных инсультов его доля около 25–30% от общего числа всех новых случаев [3].

Учитывая вышесказанное, нейрореабилитация должна рассматриваться как одно из приоритетных направлений развития доступной медико-социальной помощи населению. Основными целями проведения нейрореабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших инсульт, являются минимизация последствий и коррекция сопутствующей патологии, а также предотвращение развития осложнений [4]. Основными принципами нейрореабилитации являются: максимально раннее начало восстановительных мероприятий, их комплексность, непрерывность, преемственность и междисциплинарность [5]. Важно отме-

тить, что морфологическим субстратом нейрореабилитации являются процессы нейропластичности, т. е. положительные изменения в центральной нервной системе, благодаря которым могут быть восстановлены утраченные функции [6]. Клинические исследования подтвердили положительное влияние различных фармакологических препаратов, применяемых в нейрореабилитации, на процессы нейропластичности и восстановления в разные периоды после перенесенного инсульта [7–11]. Принимая во внимание, что спектр препаратов, используемых в нейрореабилитации, достаточно широк, возникла необходимость создания комбинированной терапии с максимально эффективным и многоплановым действием [6, 7]. Ярким представителем нового класса комбинированных препаратов стал Брейнмакс®, состоящий из молекул этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГП) и мeldonium, улучшающий энергетический потенциал клеток и защищающий их от окислительного стресса, обеспечивающий активацию рецепторов ацетилхолина и улучшение передачи нервного сигнала, а также обладающий положительными сосудистыми эффектами [8].

Учитывая актуальность проблемы медикаментозной поддержки в постинсультной нейрореабилитации, было спланировано и проведено открытое многоцентровое исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Брейнмакс® у пациентов, перенесших ишемический инсульт, в остром и раннем восстановительном периоде.

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Брейнмакс®, представляющим оригинальную комбинацию двух лекарственных препаратов: этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) (100 мг/мл) и мeldonium дигидрата (100 мг/мл) в виде раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций, у пациентов, перенесших ишемический инсульт, в остром и раннем восстановительном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, перенесших первый ишемический инсульт в каротидной или вертебробазилярной системе.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия.
- Время от начала возникновения симптомов острого ишемического инсульта до включения в исследование до 72 ч.
- Перенесшие первый ишемический инсульт в каротидной или вертебробазилярной системе, верифицированный по данным МРТ/КТ головного мозга.
- Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности до появления симптомов инсульта (пациент был способен выполнять все повседневные обязанности без посторонней помощи).
- Оценка по шкале NIHSS от 3 до 15 баллов (включительно) на момент скрининга.
- Оценка по модифицированной шкале Рэнкина от 3 до 5 баллов (включительно) на момент скрининга.
- Согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед. после его окончания.
- Подписание и датирование пациентом или незаинтересованным свидетелем (при отсутствии физической возможности подписания пациентом) формы информированного согласия.

Критерии не включения пациентов из исследования:

- Время от начала возникновения симптомов острого ишемического инсульта до включения в исследование более 72 ч.
- Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата, а также препаратов, содержащих соль янтарной кислоты и витамин В6, сульфитам.
- Наличие противопоказаний или неспособность пациента пройти процедуру КТ/МРТ (установленный кардиостимулятор/нейростимулятор/водитель ритма; протез внутреннего уха, ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха, кровоостанавливающие клипсы, протезы клапанов сердца и любые другие металлодержащие конструкции); ферромагнитные осколки; инсулиновые помпы; ярко выраженная клаустрофобия и др.).
- Наличие любого из следующих нейровизуализационных (КТ/МРТ) признаков: внутричерепное кровоизлияние, геморрагическая трансформация зоны инфаркта мозга, субарахноидальное кровоизлияние, опухоль мозга, артериовенозная мальформация, абсцесс мозга, аневризма церебральных сосудов, отек инфарктной зоны, приводящий к дислокации структур головного мозга (злокачественное течение инфаркта мозга).
- Повторный ишемический инсульт; геморрагический инсульт или инсульт неуточненного характера в анамнезе; черепно-мозговая травма в течение 6 мес. до скрининга.
- Хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге в анамнезе.
- Эпилепсия в анамнезе.
- Выраженные когнитивные нарушения в анамнезе.

- Болезнь Паркинсона.
- Наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС в анамнезе.
- Демиелинизирующие заболевания нервной системы в анамнезе.
- Тяжелая или тотальная афазия в анамнезе и/или на момент скрининга.
- Перемежающая хромота в анамнезе.
- Ампутация конечности или повреждение плечевого или тазобедренного сустава в анамнезе; системные заболевания соединительной ткани в анамнезе.
- Остеоартроз III–IV рентгенологической стадии по классификации Kellgren – Lawrence в анамнезе.
- Перенесенный инфаркт миокарда в течение 3 мес. до скрининга.
- Хроническая сердечная недостаточность III–IV степени по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) на момент скрининга.
- Нестабильная стенокардия напряжения на момент скрининга.
- Хроническая обструктивная болезнь легких III–IV стадии в анамнезе.
- Неконтролируемый сахарный диабет в анамнезе.
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта – Голта, менее 50 мл/мин) на момент скрининга.
- Нарушение функции печени (АсАТ и/или АлАТ ≥ 2 ВГН и/или общий билирубин $\geq 1,5$ ВГН) на момент скрининга.
- ВИЧ, сифилис, гепатит В и/или С в анамнезе.
- Острые инфекционные заболевания (грипп, ОРВИ и др.) в течение 4 нед. до скрининга.
- Наличие в анамнезе злокачественных новообразований, за исключением пациентов, у которых заболевание не наблюдалось в течение последних 5 лет, пациентов с полностью излеченным базальноклеточным раком кожи или полностью излеченной карциномой in situ.
- Другие тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным его участие в клиническом исследовании).
- Нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры, протокол исследования (по мнению врача-исследователя).
- Беременность или период грудного вскармливания (для женщин).
- Алкоголизм, наркотическая зависимость, злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе и/или на момент скрининга.
- Шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе.
- Участие в другом клиническом исследовании в течение 3 мес. до включения в исследование.
- Применение препаратов на основе этилметилгидроксипиридина сукцината или мельдония на протяжении 3 дней подряд и более в течение 2 нед. до начала исследования.
- Отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Положительный анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В и/или С, выявленный в ходе начала исследования.
- Появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшали прогноз пациента, а также делали невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании.
- Необходимость назначения запрещенной сопутствующей терапии (препаратов и/или биологически активных добавок следующих групп: препаратов, содержащих янтарную кислоту и ее соли (реамберин, ремасол, цитофлавин); витамина В6 и/или его производных; антиоксидантов и антигипоксантов; ноотропов).
- Возникновение беременности пациентки.
- Нарушение протокола исследования: ошибочное включение пациента, несоответствующего критериям включения и/или соответствующего критериям невключения; прием препаратов запрещенной терапии; другие нарушения протокола, которые, по мнению врача-исследователя, являлись значительными; отказ пациента от участия в исследовании.
- Другие административные причины.

Исходно все пациенты проходили клиническое обследование, включающее анализ жалоб и анамнеза, оценку общего состояния и неврологического статуса, наличие вредных привычек, измерение артериального давления, ЧСС, роста, веса, расчет индекса массы тела. Для оценки эффективности проводимой нейрореабилитационной терапии использовались следующие методики: модифицированная шкала Рэнкина (mRS), шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), индекс мобильности «Ривермид» (RMI), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA).

Всем включенным в исследование пациентам был назначен Брейнмакс® в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения: в первые 10 дней терапии – по 5 мл (ЭМГП 500 мг/мельдоний 500 мг) 1 раз в сутки внутривенно капельно; далее в течение 14 дней – по 5 мл (ЭМГП 500 мг/мельдоний 500 мг) 2 раза в сутки внутримышечно (второе введение препарата осуществлялось до 17:00). Таким образом, общая длительность терапии для всех пациентов составила 24 дня. Для всех пациентов оценка состояния была проведена на трех визитах (включение в исследование на 10-й день приема препарата и на 25-й день, сразу после окончания терапии). На всех визитах пациентам было проведено повторное обследование с применением всех методик первого визита. Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента было получено информированное согласие.

Оценка эффективности терапии осуществлялась по следующим точкам:

1. Первичный критерий эффективности:
 - Средний балл по модифицированной шкале Рэнкина к визитам на 10-й и 25-й день.

2. Вторичные критерии эффективности:

- Частота пациентов, у которых к визитам на 10-й и 25-й день индекс по модифицированной шкале Рэнкина 0–1 балл.
- Динамика суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья.
- Динамика суммарного балла по индексу мобильности «Ривермид».
- Динамика суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций.
- Доля пациентов с летальным исходом.

Критерии оценки безопасности:

- Общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте.
- Частота нежелательных реакций.
- Частота серьезных нежелательных явлений, связанных с применением исследуемого препарата/препаратов сравнения.
- Доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ.
- Доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ.

Учитывая значимое влияние возраста пациента на темпы и полноту восстановления после перенесенного инсульта, все пациенты были разделены на группы среднего и пожилого возраста. В средневозрастную группу, включавшую пациентов в возрасте от 30 до 59 лет включительно, вошло 22 пациента. В группу пациентов пожилого возраста, включавшую пациентов в возрасте от 60 до 80 лет включительно, вошли 37 пациентов.

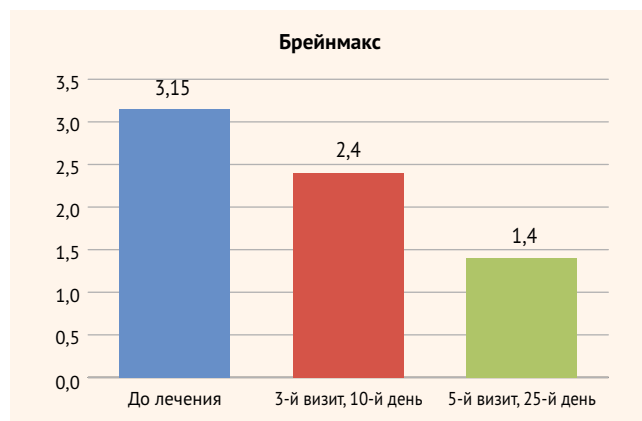
Статистический анализ проводился в соответствии с требованиями ICH 9, Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией, и другими применимыми требованиями и законами. База первичных данных была сформирована в программе Excel путем выгрузки из э-ИРК. Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валидованными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0., IBM SPSS Statistics 22). Описательная статистика представлялась для всех собранных в ходе исследования показателей эффективности и безопасности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов, получавших препарат Брейнмакс®, составил $61,45 \pm 7,98$ года, рост оказался равным $169,23 \pm 7,60$ см, средний вес тела – $80,85 \pm 10,41$ кг, ИМТ – $28,26 \pm 3,50$ кг/м². Из всех пациентов, включенных в исследование, у 26 (43,33%) имелись сопутствующие заболевания, которые были вне стадии обострения. Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями являлись: артериальная гипертензия (40%), ожирение (6%), сахарный диабет 2-го типа (7,4%), относящиеся к традиционным факторам риска возникновения ишемического инсульта. Все пациенты

● **Рисунок 1.** Суммарная динамика баллов по модифицированной шкале Рэнкина

● **Figure 1.** The overall trend of changes in total scores on the modified Rankin Scale



с сопутствующими заболеваниями получали базовую терапию, включавшую коррекцию всех имеющихся сопутствующих заболеваний.

Следует отметить, что к окончанию терапии было отмечено улучшение общего состояния всех пациентов по сравнению с первым визитом. К концу наблюдения практически у всех включенных в исследование пациентов наблюдалась положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина. Средний балл по модифицированной шкале Рэнкина к 10-му и 25-му дню составил $2,41 \pm 0,85$ и $1,44 \pm 0,91$ балла соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1). Было убедительно доказано достоверное снижение нарушений жизнедеятельности более чем в два раза к 25-му дню терапии по сравнению с группами, получавшими монопрепараты. Следует отметить, что в группе пациентов, получавших Брейнмакс®, к 10-му и 25-му дню отмечалось не только выраженное уменьшение суммарного значения балла по модифицированной шкале Рэнкина относительно исходного уровня, но и достоверные различия в доле пациентов, достигших восстановления состояния (0–2 балла по шкале Рэнкина) к 25-му дню.

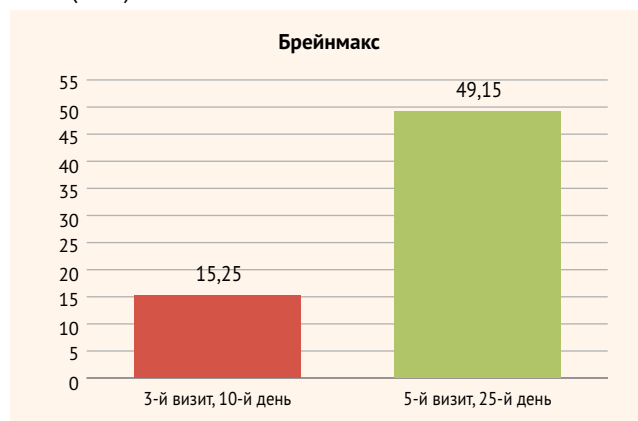
К 10-му дню 0 баллов (отсутствие симптомов) достигли два пациента (3,39%), к 25-му дню – десять пациентов (16,95%), получавших терапию препаратом Брейнмакс.

Одного балла (отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности) к 10-му дню достигли семь пациентов (11,86%), к 25-му дню – девятнадцать пациентов (32,20%) (рис. 2).

При проведении тестирования по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) также была выявлена положительная динамика. Так, на фоне терапии препаратом Брейнмакс® отмечалось достоверное снижение в 4 раза к 25-му дню терапии в основной группе пациентов суммарного балла по шкале NIHSS и уменьшение выраженности неврологического дефицита, что свидетельствует об уменьшении степени тяжести инсульта у пациентов на фоне проводимой терапии (рис. 3).

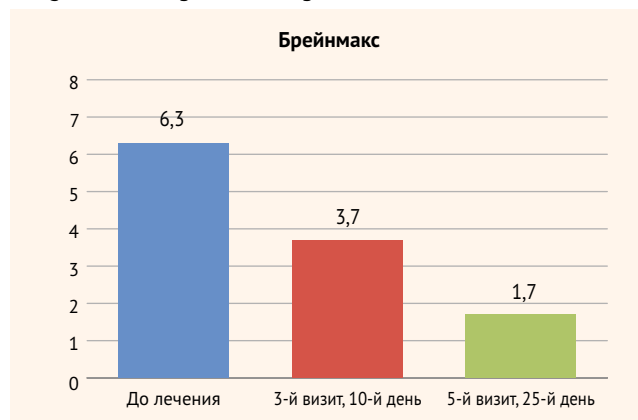
● **Рисунок 2.** Частота пациентов с индексом 0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина

● **Figure 2.** The frequency of patients with a modified Rankin Scale (mRS) score of 0 to 1



● **Рисунок 3.** Динамика среднего суммарного балла по шкале NIHSS

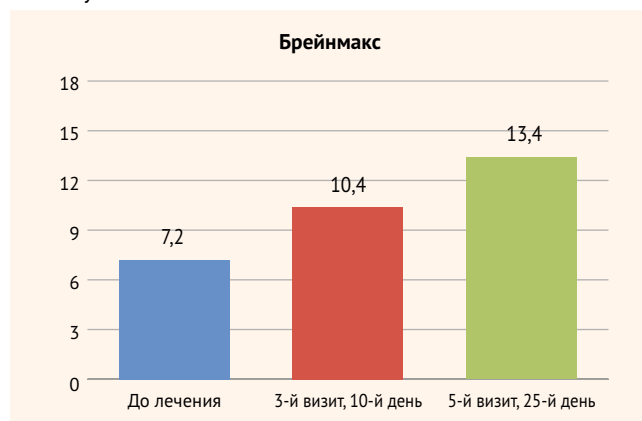
● **Figure 3.** Changes in average total score on the NIHSS scale



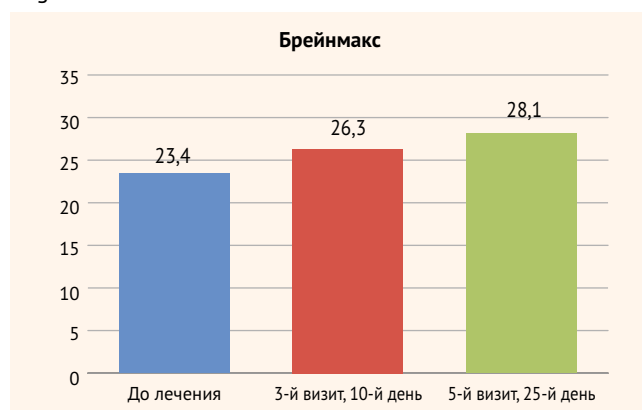
Также к 25-му дню наблюдения отмечалась положительная динамика в отношении суммарного балла по индексу мобильности «Ривермид»: достоверное увеличение уровня мобильности и расширения диапазона навыков самообслуживания на 46% в основной группе, что свидетельствует о высокой клинической эффективности проводимой терапии препаратом Брейнмакс® (рис. 4). При этом подавляющее большинство пациентов отмечали, что у них возникает меньше сложностей с передвижением, самообслуживанием и выполнением повседневных дел к окончанию терапии.

Оценка когнитивных функций у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт и получавших терапию препаратом Брейнмакс®, проводилась с помощью МоСА. В результате сравнительного анализа суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций на визитах с 1-го по 25-й день были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0229$) (рис. 5). Подробный анализ когнитивных функций по МоСА до и после лечения показал достоверное улучшение (на 20% от исходного уровня) зрительно-конструктивных навыков, запоминания (в т. ч. отсроченного воспроизведения слов), а также достоверное улучшение внимания.

● **Рисунок 4.** Динамика среднего суммарного балла по индексу мобильности «Ривермид»
 ● **Figure 4.** Changes in average total score on the Rivermead Mobility Index



● **Рисунок 5.** Динамика среднего суммарного балла по Монреальской шкале по оценке когнитивных нарушений
 ● **Figure 5.** Changes in average total score on the Montreal Cognitive Assessment scale



Данные дополнительного анализа в подгруппах

Анализ эффективности терапии препаратом Брейнмакс® в средневозрастной группе пациентов продемонстрировал значимое улучшение показателя по модифицированной шкале Рэнкина к 25-му дню наблюдения, которое составило $1,68 \pm 0,95$ балла. Также в группе пациентов среднего возраста на фоне терапии препаратом Брейнмакс® доля участников, достигших к окончанию исследования по модифицированной шкале Рэнкина значений 0–1 балл, составила 40,91%. Далее на основании результата анализа было установлено достоверное различие между визитами в значениях суммарного балла по шкале NIHSS ($p < 0,0001$), что свидетельствует о наличии значимой положительной динамики. Аналогичные данные в динамике были показаны для суммарного балла индекса мобильности «Ривермид» ($p < 0,0001$). Оценка когнитивных функций МоСа на фоне терапии препаратом Брейнмакс® установила значимое различие между первым и последующими визитами ($p < 0,0001$), что свидетельствует о наличии существенного положительного влияния изучаемой терапии на восстановление когнитивных функций.

В группе пациентов пожилого возраста средний балл по модифицированной шкале Рэнкина к 10-му дню

наблюдения составил $2,32 \pm 0,85$, а к 25-му дню – $1,30 \pm 0,88$ балла. Также доля пациентов пожилого возраста, достигших к 25-му дню по модифицированной шкале Рэнкина значений 0–1 балл, составила 54,05%. Следует подчеркнуть, что на основании проведенного анализа можно сказать, что динамика восстановления и достигнутый результат, оцененные по модифицированной шкале Рэнкина, отмечались более выраженные у пациентов в возрасте 60–80 лет, чем у пациентов в возрасте 30–59 лет.

По результатам анализа было также установлено значимое различие между визитами ($p < 0,0001$) в динамике суммарного балла по шкале NIHSS, суммарного балла по индексу мобильности «Ривермид» и суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций в группе пожилых пациентов на фоне терапии препаратом Брейнмакс®.

Дополнительно была проведена оценка эффективности препарата у пациентов с коморбидными состояниями, особенно негативно влияющими на прогноз восстановления. Так, были выделены для дальнейшего анализа результаты терапии у 24 пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В данной группе средний балл по модифицированной шкале Рэнкина к 10-му дню терапии составил $2,29 \pm 1,04$, а к 25-му дню – $1,38 \pm 1,13$ балла. Доля пациентов с АГ, достигших к 10-му дню терапии значения индекса по модифицированной шкале Рэнкина 0–1 балл, составила 20,83%, а к 25-му дню – 50,00%. Таким образом, половина пациентов с АГ к окончанию терапии препаратом Брейнмакс® смогла достигнуть независимости в быту и обходиться без посторонней помощи. Также по результатам анализа было установлено значимое различие между визитами ($p < 0,0001$) в динамике суммарного балла по шкале NIHSS, индексу мобильности «Ривермид» и суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций в группе пациентов с АГ на фоне терапии препаратом Брейнмакс®.

Результаты анализа безопасности

Следует подчеркнуть, что оценка переносимости и безопасности терапии препаратом Брейнмакс® продемонстрировала низкую частоту нежелательных явлений, связанных с приемом препарата в изучаемых дозах и схеме приема, не повлекших прекращения терапии. Доля пациентов с зарегистрированными случаями НЯ составила 3,33%. Всего у 2 пациентов из группы, получавших препарат Брейнмакс®, отмечалось 4 НЯ. Среди зарегистрированных НЯ у пациентов 50% (2/4) НЯ были легкой степени тяжести, 50% (2/4) НЯ – средней степени тяжести. По оценке врачей-исследователей причинно-следственная связь с терапией исследуемым препаратом была оценена как «не связано» в 75% (3/4) случаев, как «условная» – в 25% (1/4) случаев. Анализ частоты исходов НЯ у пациентов, получавших препарат Брейнмакс®, показал, что в 50% (2/4) случаев отмечалось «выздоровление без последствий», в 50% (2/4) случаев – «стабилизация состояния». Все НЯ носили транзиторный характер и не требовали отмены препарата. Серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у пациентов, получавших препарат Брейнмакс®, к 25-му дню отмечалась значимая положительная динамика в отношении суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, что свидетельствует об улучшении когнитивных функций у пациентов на фоне проводимой терапии. Следует отметить, что полученные результаты эффективности нейрореабилитационной терапии с применением препарата Брейнмакс® оказались лучше, чем в исследованиях с подобным дизайном, где применялись отдельные компоненты препарата Брейнмакс®: ЭМПС и мельдоний [7, 9–13]. Полученные результаты демонстрируют эффект дополнения действия двух компонентов комбинированного препарата, что способствует более интенсивному восстановлению утраченных в результате инсульта функций.

Сочетание мельдония и этилметилгидроксипиридина сукцината, объединенных в единой лекарственной форме, приводит к синергическому фармакодинамическому взаимодействию двух компонентов, что повышает нейропротекторную активность лекарственного средства. При применении комбинированного лекарственного препарата Брейнмакс® оказываемый антиамнестический, противогипоксический, антиоксидантный и противоишемический эффект двух действующих веществ превосходит фармакологический эффект каждого из компонентов, применяемых в отдельности. Действие препарата направлено на оптимизацию работы клетки, восстановление процессов доставки кислорода в саму клетку и его потребления даже в условиях вынужденной гипоксии [14].

При проведении оценки переносимости и безопасности терапии препаратом Брейнмакс® можно отметить сопоставимость результатов с полученными ранее в других работах, включавших изучение ЭМПС и мельдония¹ [12, 13].

Принимая во внимание, что препарат Брейнмакс® включает два активных компонента – мельдоний и ЭМГП, обладающие дополнительными системными эффектами, можно ожидать более выраженный потенциал взаимодействия данных молекул на уровне организма² [14]. Мельдоний является конкурентным ингибитором γ -бутиробетанингидроксилазы, что способствует снижению синтеза эндогенного карнитина, а также, влияя на транспортный белок OCTN2 (Organic Carnitine Cation Transporter 2), уменьшает всасывание пищевого карнитина в кишечнике. Таким образом, в основе одного из механизмов действия мельдония лежит уменьшение содержания карнитина в организме, что влечет за собой снижение темпов β -окисления жирных кислот и делает его универсальным регулятором субстратного метаболизма клеток, предотвращая

токсическое повреждение и способствуя более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях [15]. Также было показано, что мельдоний способен уменьшать выраженность гиперинсулинемии, гипергликемии и повышать активность PPAR- α в клетках печени и миокарда, таким образом, предупреждая развитие многих метаболических нарушений на ранних этапах. Клинические исследования свидетельствуют о целесообразности его использования в составе комплексной терапии у пациентов с инсулинорезистентностью, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [16, 17]. Параллельно с антиишемическим и противотоксическими эффектами мельдоний оказывает целый спектр других полезных эффектов. Так, следствием снижения концентрации карнитина является усиленное образование γ -бутиробетанина, представляющего собой мощный индуктор синтеза оксида азота (NO) – одного из эффективных эндогенных антиоксидантов и эндотелиопротекторов, благодаря чему происходит улучшение микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления, увеличение эластичности мембран эритроцитов и торможение агрегации тромбоцитов. В различных клинических ситуациях, особенно при сочетании коморбидных хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД2, защитные механизмы, запускаемые мельдонием, повышают сократимость миокарда, обеспечивают увеличение толерантности к физической нагрузке, снижают функциональный класс сердечной недостаточности и урежают частоту приступов стенокардии, что может способствовать повышению качества жизни больных [18]. ЭМГП так же, как и мельдоний, обладает широким фармакологическим спектром действий, реализуемых в основном на нейрональном и сосудисто-тканевом уровнях. Его антиоксидантный, антигипоксический, нейропротективный, ноотропный, кардиопротективный, антиатеросклеротический, антиагрегантный, а также вегетотропный эффекты описаны в экспериментальных и клинических исследованиях [19, 20]. Проведенный анализ хемореактомного моделирования показал, что ЭМГП способен оказывать комплексный нейропротективный эффект, опосредованный прямым воздействием на нейроны, за счет активации ацетилхолинергической и ГАМК-эргической нейротрансмиссии, а также выраженных антиоксидантных и противовоспалительных свойств [21]. Также были подтверждены положительные эффекты, связанные с улучшением течения коморбидных состояний (гипергликемии, гиперкоагуляции, дислипидемии), что свидетельствует о возможном положительном потенцировании действия препаратов, направленных на коррекцию данных заболеваний, наиболее часто сопутствующих развитию цереброваскулярной патологии, в первую очередь метаболических (СД2, инсулинорезистентность, дислипидемия) и ССЗ [19–22]. Проведенные клинические исследования подтвердили достоверный терапевтический эффект ЭМГП в лечении как неврологических расстройств, так и ССЗ и СД2 [22–25]. Таким образом, принимая во внимание изученные данные, можно с большой вероятностью предполагать, что клинические возможности нового препарата Брейнмакс® представляются

¹ Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата: открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата БРЕЙНМАКС®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), в сравнении с препаратами Мексидол®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия), и МИЛДРОНАТ®, раствор для внутривенного, внутримышечного и парабубарного введения (АО «Гриндекс», Латвия), у пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде. Протокол исследования: №МКИ/0320–2 от 06.05.2020 г. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinical-trials/clintrial/10833>.

² Там же.

гораздо шире, чем только нейрореабилитационная помощь пациентам, и могут быть применены для кардиопротекции, повышения переносимости нагрузок, нормализации эмоционального состояния, повышения работоспособности. С целью обоснования данных предположений требуется планирование и проведение пострегистрационных клинических исследований.

Нейрореабилитация является одним из важнейших направлений помощи больным, перенесшим инсульт. Согласно современным клиническим рекомендациям, нейрореабилитационные мероприятия должны начинаться в первые 24–48 ч от момента развития инсульта при условии стабильного состояния базовых показателей жизнедеятельности пациента и наличия перспективы его восстановления [26, 27]. Нейрореабилитационный цикл включает в себя не только выявление полученных дефектов, постановку цели и формирование индивидуальной программы по проведению мероприятий для восстановления утраченных функций, но и комплексное применение лекарственной терапии, а также оценку эффективности применяемых лечебных методов и уточнение прогноза пациента в отношении трудоспособности [28]. Точное знание механизмов действия различных методов нейрореабилитационной терапии как по отдельности, так и в комплексе позволяет выбрать наиболее эффективные способы устранения нарушений и определяет успешность нейрореабилитации. Кроме этого, нейрореабилитация должна проводиться на фоне дифференцированной медикаментозной терапии с учетом основных нарушений и сопутствующей патологии [28, 29]. Принимая во внимание, что последствия инсульта затрагивают множество различных областей функционирования (моторика, речь, гнозис, глотание, когнитивные нарушения и т. д.), реабилитационный процесс должен быть направлен на максимальную коррекцию различных дефицитов.

В представленном исследовании на фоне терапии препаратом Брейнмакс® показано достоверное уменьшение

выраженности симптомов неврологического дефицита и функциональных нарушений у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт в каротидной или вертебробазилярной системе. Так, отмечалось достоверное выраженное улучшение жизнедеятельности, измеренное по модифицированной шкале Рэнкина (восстановление, соответствующее 0–2 баллам), и снижение степени инвалидизации пациентов в раннем восстановительном периоде. На момент окончания терапии препаратом Брейнмакс® неврологический дефицит был достоверно ниже при тестировании по шкале инсульта Национального института здоровья по сравнению с исходным уровнем. Результаты исследования показали эффективность терапии препаратом Брейнмакс® в отношении улучшения состояния когнитивных функций у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. Улучшения, отмеченные на фоне терапии препаратом Брейнмакс®, свидетельствуют о синергизме действия двух компонентов комбинированного препарата, направленного на снижение выраженности неврологических нарушений, что также нашло подтверждение в проведенном исследовании. Также была показана безопасность курсовой терапии препаратом Брейнмакс® у пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. Результаты исследования свидетельствуют, что Брейнмакс® обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности.

ВЫВОДЫ

Таким образом, представленные результаты исследования позволяют рекомендовать применение препарата Брейнмакс® в составе нейрореабилитационной терапии в раннем восстановительном периоде у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт в каротидной или вертебробазилярной системе.



Поступила / Received 16.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2022

Принята в печать / Accepted 09.06.2022

Список литературы / References

1. Сковцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Алякин Б.Г. и др. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):5–12. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118415-12>.
2. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boiko E.L., Alekhan B.G. et al. Results of implementation of a Complex of measures to improve medical care for patients with stroke in the Russian Federation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118415-12>.
3. Котов С.В., Стаховская Л.В. (ред.). *Инсульт*. М.: Медицинское информационное агентство; 2014. 400 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21796145>.
4. Kotov S.V., Stakhovskaya L.V. (eds.). *Stroke*. Moscow: Publishing house "Medical Information Agency"; 2014. 400 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21796145>.
5. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(5):4–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19050574>.
6. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(5):4–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19050574>.
7. Шкловский В.М. Нейрореабилитация больных с последствиями инсульта и черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3–2):75–81. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153275-81>.
8. Shklovsky V.M. Neurorehabilitation of patients after stroke and brain injury. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(3–2):75–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153275-81>.
9. Ибрагимов М.Ф., Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В. Современные подходы к реабилитации больных, перенесших инсульт. *Практическая медицина*. 2012;(2):74–79. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17664784>.
10. Ibragimov M.F., Khabirov F.A., Khaybullin T.I., Granatov E.V. Modern approaches to rehabilitation of stroke patients. *Practical Medicine*. 2012;(2):74–79. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17664784>.
11. Боголепова А.Н., Левин О.С. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):115–122. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004115>.

- Bogolepova A.N., Levin O.S. Cognitive rehabilitation of patients with focal brain damage. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(4): 115–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120041115>.
7. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малиюкова Н.Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач*. 2018;29(6):39–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
- Shishkova V., Zotova L., Maliukova N. The possibility of enhancing the efficiency of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia. *Vrach*. 2018;29(6):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
8. Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.2.190216>.
- Shishkova V.N. New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.2.190216>.
9. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Керимова Е.И., Зотова Л.И., Малиюкова Н.Г. Перспективы применения медикаментозной терапии в нейрореабилитации. *Consilium Medicum*. 2020;22(2):24–28. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95187>.
- Shishkova V.N., Remennik A.Yu., Kerimova E.I., Zotova L.I., Maliukova N.G. Perspectives of pharmacological therapy use in neurorehabilitation. *Consilium Medicum*. 2020;22(2):24–28. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95187>.
10. Шишкова В.Н. Современные возможности нейрореабилитации: перспективы медикаментозной поддержки в разные периоды восстановления. *Нервные болезни*. 2020(2):75–79. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12183>.
- Shishkova V.N. Modern possibilities of neurorehabilitation: prospects of drug support in different periods of recovery. *Nervous Diseases*. 2020;22(2):75–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12183>.
11. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертонией: минимизация неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):113–118. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22603326>.
- Shishkova V.N. Neuroprotection in hypertensive patients: Minimization of poor prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(8):113–118. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22603326>.
12. Максимова М.Ю., Танащян М.М., Федорова Т.Н., Гурьянова О.Е. Опыт применения Милдроната при ишемическом инсульте. *Medica Mente*. 2019;5(1):22–27. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2019/05/medika-mente-2019-1-22-27.pdf?download=1>.
- Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M., Fedorova T.N., Guryanova O.E. Experience with Mildronate in ischemic stroke. *Medica Mente*. 2019;5(1):22–27. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/sites/default/files/assets/documents/2019/05/medika-mente-2019-1-22-27.pdf?download=1>.
13. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафийна А.С., Голиков К.В. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3–2):55–65. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>.
- Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A., Khasanova D.R., Melnikova E.V., Agafiina A.S., Golikov K.V. et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3–2):55–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>.
14. Данилов А.Н., Данилов А.В. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. *РМЖ*. 2022;4(4):51–54. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Vozmoghnosti_povysheniya_effektivnosti_neyroprotektivnoy_terapii_upacientov_sostryymi_i_hronicheskimi_cerebrovaskulyarnymi_zabolevaniyami_kognitivnymi_narusheniyami_astenicheskimi_sindromom_razlichnoy_etiologii_rezolyuciya_soveta_expertov.
- Danilov A.N., Danilov A.B. Possibilities of improving the efficacy of neuroprotective therapy in patients with acute and chronic cerebrovascular diseases, cognitive disorders and asthenic syndrome of various etiologies: Expert Committee resolution. *RMJ*. 2022;4(4):51–54. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Vozmoghnosti_povysheniya_effektivnosti_neyroprotektivnoy_terapii_upacientov_sostryymi_i_hronicheskimi_cerebrovaskulyarnymi_zabolevaniyami_kognitivnymi_narusheniyami_astenicheskimi_sindromom_razlichnoy_etiologii_rezolyuciya_soveta_expertov.
15. Paul S., Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021;335:113518. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113518>.
16. Jaudzems K., Kuka J., Gutsaits A., Zinovjevs K., Kalvinsh I., Liepinsh E. et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009;24(6):1269–1275. <https://doi.org/10.3109/14756360902829527>.
17. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопroteкцию. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):73–79. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28943734>.
- Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):73–79. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28943734>.
18. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Поляева Л.В., Дудченко Т.П. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Российский кардиологический журнал*. 2010;2(2):45–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13755431>.
- Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V., Poletaeva L.V., Dudchenko G.P. Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;2(2):45–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13755431>.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):46–54. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Fedotova L.E. Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2017;9(4):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>.
20. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86–90. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18726489>.
- Voronina T.A. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18726489>.
21. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактивный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1–2):75–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Fedotova L.E. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1–2):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
22. Бойцов С.А., Пирадов М.А., Танащян М.М., Вознюк И.А., Езов М.В., Ощепкова Е.В. и др. Актуальные вопросы адекватного контроля дислипидий в профилактике острых и повторных нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):7–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220517>.
- Boytsov S.A., Piradov M.A., Tanashyan M.M., Voznyuk I.A., Ezhev M.V., Oshchepkova E.V. et al. Topical issues of adequate control of dyslipidemia in the prevention of acute and recurrent cerebral circulatory disorders of ischemic type. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):7–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220517>.
23. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):21–26. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18256254>.
- Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V., Kononov R.N. Chronic cerebrovascular diseases and metabolic syndrome: approaches to pathogenic therapy of cognitive dysfunction. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(9):106–110. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18256254>.
24. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Чипова Д.Т. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):42–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45>.
- Shchepankevich L.A., Nikolaev Yu.A., Dolgova N.A., Chipova D.T. Optimization of hypolipidemic therapy in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(2):42–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161162142-45>.
25. Var S.R., Shetty A.V., Grande A.W., Low W.C., Cheeran M.C. Microglia and Macrophages in Neuroprotection, Neurogenesis, and Emerging Therapies for Stroke. *Cells*. 2021;10(12):3555. <https://doi.org/10.3390/cells10123555>.

26. Safouris A., Magoufis G., Tsvigoulis G. Emerging agents for the treatment and prevention of stroke: progress in clinical trials. *Expert opinion on investigational drugs*. 2021;30(10):1025–1035. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1985463>.
27. Haupt M., Gerner S.T., Bähr M., Doeppner T.R. Quest for Quality in Translational Stroke Research – A New Dawn for Neuroprotection? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5381. <https://doi.org/10.3390/ijms23105381>.
28. Kaushik P., Ali M., Salman M., Tabassum H., Parvez S. Harnessing the mitochondrial integrity for neuroprotection: Therapeutic role of piperine against experimental ischemic stroke. *Neurochemistry International*. 2021;149:105138. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105138>.
29. Zhu T., Wang L., Wang L.P., Wan Q. Therapeutic targets of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke: Applications for natural compounds from medicinal herbs. *Biomed Pharmacother*. 2022;148:112719. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112719>.

Информация об авторах:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; доцент кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; veronika-1306@mail.ru

Капустина Людмила Анатольевна, к.м.н., научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; mila.kapustina.68@mail.ru

Имамгязова Камилла Эльдаровна, младший научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; pde@gnicpm.ru

Information about the authors:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 129110, Russia; Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; veronika-1306@mail.ru

Lyudmila A. Kapustina, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 129110, Russia; mila.kapustina.68@mail.ru

Kamilla E. Imamgayazova, Junior Researcher of the Department of Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 129110, Russia; pde@gnicpm.ru

Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: методические рекомендации по проведению когнитивного тренинга

А.А. Киндарова, <https://orcid.org/0000-0002-7375-7560>, abdulmuslimova@gmail.com

Д. Фанталис, <https://orcid.org/0000-0002-9193-1219>, doctor.fant@gmail.com

И.С. Преображенская , <https://orcid.org/0000-0002-9097-898X>, irinas2@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Важными аспектами лечения когнитивных нарушений являются их раннее выявление, профилактика и своевременное назначение лекарственной терапии. Методом нелекарственной профилактики и одновременно терапии когнитивных нарушений является когнитивный тренинг. Различают когнитивный тренинг, когнитивное стимулирование и когнитивную реабилитацию. Наполненность когнитивного тренинга должна определяться типом и выраженностью когнитивных нарушений пациента; эффективность зависит в т. ч. от длительности занятий и от приверженности пациентов когнитивному тренингу. На кафедре нервных болезней и нейрохирургии Сеченовского Университета были разработаны методические рекомендации, позволяющие проводить когнитивный тренинг пациентам с легкими и умеренными когнитивными нарушениями. Эффективность методических рекомендаций была подтверждена проведенными исследованиями, они были внедрены в работу неврологических и нейрохирургического отделений клиники нервных болезней Сеченовского Университета. С учетом развития современных технологий представляется интересным и важным создание методик когнитивного тренинга, который позволит пациенту заниматься с помощью смартфона, планшета или компьютера, а врачу – дистанционно контролировать самочувствие и отслеживать результаты терапии пациента. Осенью 2022 г. на базе приложения «Мое Здоровье» стартует программа «Формула здоровья», разработанная специально для поддержки пациентов с когнитивными нарушениями. «Формула здоровья» – это онлайн-сервис дистанционной коммуникации врача и пациента, целью которого является повышение комплаентности пациента и эффективности самого лечения. Приложение будет содержать в себе комплекс когнитивных упражнений для дополнения назначенной медикаментозной терапии. На начальном этапе курс будет представлять из себя сбалансированную подборку видеоупражнений, которая в дальнейшем войдет в глобальную интерактивную программу для больных с когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения, деменция, когнитивный тренинг, реабилитация, болезнь Альцгеймера, сосудистые когнитивные расстройства, холина альфосцерат

Для цитирования: Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: методические рекомендации по проведению когнитивного тренинга. *Медицинский совет.* 2022;16(11):18–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-18-26>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nonpharmacological treatment of cognitive impairment: cognitive training guidelines

Aminat A. Kindarova, <https://orcid.org/0000-0002-7375-7560>, abdulmuslimova@gmail.com

David Fantalis, <https://orcid.org/0000-0002-9193-1219>, doctor.fant@gmail.com

Irina S. Preobrazhenskaya , <https://orcid.org/0000-0002-9097-898X>, irinas2@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Important aspects of the treatment of cognitive impairments are their early detection, prevention and timely prescription of drug therapy. The method of non-drug prevention and, at the same time, the treatment of cognitive impairment is cognitive training. There are cognitive training, cognitive stimulation and cognitive rehabilitation. The content of cognitive training should be determined by the type and severity of the patient's cognitive impairment; effectiveness depends, among other things, on the duration of the sessions and on the commitment of patients to cognitive training. At the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of Sechenov University, guidelines have been developed that allow cognitive training for patients with mild and moderate cognitive impairments. The effectiveness of methodological recommendations has been confirmed by studies; they were introduced into the work of the neurological and neurosurgical departments of the clinic of nervous diseases of the Sechenov University. Taking into account the development of modern technologies, it seems interesting and important to create methods of cognitive training that will allow the patient to study using a smartphone, tablet or computer,

and the doctor to remotely monitor the well-being and track the results of the patient's therapy. In the fall of 2022, the Health Formula program will be launched on the basis of the My Health app, designed specifically to support patients with cognitive impairments. Health Formula is an online service for remote communication between a doctor and a patient, the purpose of which is to increase patient compliance and the effectiveness of the treatment itself. The application will contain a set of cognitive exercises to complement the prescribed drug therapy. At the initial stage, the course will be a balanced selection of video exercises, which will later be included in the global interactive program for patients with CI.

Keywords: moderate cognitive impairment, dementia, cognitive training, rehabilitation, Alzheimer's disease, vascular cognitive disorders, choline alphoscerate

For citation: Kindarova A.A., Fantalis D., Preobrazhenskaya I.S. Nonpharmacological treatment of cognitive impairment: cognitive training guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):18–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-18-26>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность когнитивных нарушений в мире чрезвычайно высока и с каждым годом возрастает. Так, согласно результатам обзора, выполненного Cochrane Library, в 2022 г. в мире живут с деменцией более 40 млн человек; ожидается, что к 2050 г. это число увеличится до более чем 115 млн [1].

Важными аспектами лечения когнитивных нарушений являются профилактика развития когнитивных расстройств, раннее их выявление и назначение лекарственной и нелекарственной терапии. Некоторое изменение когнитивных функций наблюдается и при нормальном старении: с возрастом человек становится менее гибким как в поведении, так и в отношении жизненных привычек; становится трудно менять привычные, устоявшиеся условия жизни, начинать новые дела и усваивать новую информацию. Это неизбежно приводит к снижению числа новых навыков и знаний и, как следствие, может стать основой когнитивного снижения пожилого человека. Указанные изменения не являются заболеванием, но, несомненно, снижают качество жизни, адаптацию в меняющемся социуме, а также могут быть основой для ускорения развития когнитивных расстройств в рамках поражения головного мозга. Как хорошо известно, низкий уровень когнитивной активности – один из факторов риска развития деменции [2]. С другой стороны, достаточный уровень умственной и физической активности способствует т. н. нейропластичности – способности мозга формировать новые нейронные связи, перестраивать уже существующие, переобучать нейроны в зависимости от задач, поставленных перед мозгом. Нейропластичность сохраняется и в пожилом возрасте. В исследованиях, проведенных сотрудниками Бекмановского института передовой науки и технологии при Иллинойском университете, было показано, что нейропластичность у пожилых людей активируется при когнитивной деятельности, например при планировании и контроле выполняемых действий [3]. Данные, полученные в результате разнообразных исследований, позволили сформировать теорию т. н. когнитивного и церебрального резервов [4]. Под

когнитивным резервом понимают совокупность знаний и навыков, полученных человеком в течение жизни: чем более разнообразны усвоенные стратегии и чем обширнее навыки, тем большее количество нейронных связей сформировано для того, чтобы их усвоить, хранить и использовать. Церебральный резерв, в свою очередь, – морфологический субстрат, включая нейроны, синапсы и их связи, участвующие в познавательном процессе. Чем больше когнитивный резерв человека, тем больше и его церебральный резерв; соответственно, даже при развитии поражения мозга у человека с высоким когнитивным резервом когнитивное снижение разовьется позже и/или будет менее выраженным.

Нейропсихологи, анализируя соотношение эффективного обучения и когнитивных функций человека, выделяют следующие, наиболее важные для усвоения новой информации когнитивные функции [5]:

Подвижный («жидкий») интеллект. Это понятие отражает общую способность человека гибко взаимодействовать с изменениями в мире и адаптироваться к ним. Включает в себя распознавание закономерностей и их экстраполяцию для заполнения недостающих данных, рассуждений и решения проблем.

Рабочая (оперативная) память: относится к способности удерживать информацию в течение короткого времени, мысленно манипулировать ей, а также обновлять информацию, несмотря на помехи от другой поступающей информации.

Исполнительные функции: способность игнорировать информацию, не относящуюся к задаче, переключаться между конкурирующими задачами и обновлять информацию в рабочей памяти.

Пространственное мышление: включает те психические процессы, которые используются при оценке физических отношений между объектами или внутри них. Развитие пространственного мышления связано как с возможностью осуществлять математические операции, так и с вербальными способностями.

Зрительное внимание: способность фокусировать взгляд на информации для большей обработки, подавляя при этом обработку другой визуальной информации.

В процессе нормального старения наиболее ранние изменения затрагивают базальные ганглии, префронтальную кору и медиальные отделы височных долей, включая гиппокамп [6, 7], что приводит к снижению скорости психических процессов, трудностям при переключении с задачи на задачу, усвоению новых навыков, а также сложностям запоминания новой информации, как зрительной, так и слухоречевой. Таким образом, нормальное старение затрагивает как исполнительные функции, так и подвижность интеллекта, а также оперативную память и внимание. В этой связи логично предположить, что когнитивный тренинг, разработанный для здоровых пожилых, должен быть в первую очередь направлен на улучшение именно этих когнитивных функций.

КОГНИТИВНЫЙ ТРЕНИНГ

Когнитивный тренинг (КТ) изначально был оценен у пациентов с сосудистым поражением мозга и умеренными когнитивными расстройствами (УКР) и традиционно включал упражнения на скорость и гибкость психических процессов, а также тренировку памяти [8]. Позднее когнитивный тренинг был оценен как метод нелекарственной коррекции когнитивных нарушений у пациентов с легкой, умеренной болезнью Альцгеймера (БА), сосудистой деменцией (СД), лобно-височной деменцией (ЛВД), расстройствах спектра аутизма (РСА) и т. д. [9]. Предполагалось, что задания должны быть похожими концептуально, но различаться по степени сложности в зависимости от выраженности когнитивных расстройств. Однако годы накопления результатов исследований, посвященных оценке эффективности нелекарственных методов терапии когнитивных нарушений, позволили более детально оценить полученные результаты на большом количестве пациентов разных возрастов, с когнитивными нарушениями разной тяжести, вследствие разных заболеваний. Проведенные исследования, объединенные затем в метаанализы первого и второго порядков, показали, что унифицированный подход к когнитивно-моторному тренингу не является правильным – одна и та же методика, выполненная пациентам с УКР, деменцией или здоровому пожилому человеку, будет иметь совершенно разную эффективность [10, 11]. На качество результатов будут оказывать влияние и предшествующий когнитивный статус человека, спектр когнитивных нарушений, развившихся в рамках того или иного заболевания, склонность к выполнению заданий когнитивного тренинга, а также длительность его проведения.

В настоящее время выделяют два типа КТ: компенсаторный и восстановительный [12]. Обучение в рамках компенсаторного КТ происходит за счет сохранных когнитивных функций. При восстановительном КТ основное внимание уделяется восстановлению утраченных когнитивных функций. В основе данной методики лежит идея о том, что при тренировке, направленной на решение конкретной задачи, будут развиваться когнитивные способности, необходимые при выполнении схожих задач.

Другая классификация предлагает разделить КТ на когнитивное стимулирование, когнитивный тренинг и когнитивную реабилитацию. Под когнитивным стимулированием следует понимать увеличение неспецифической когнитивной активности: совместный просмотр и обсуждение фильмов, прочтение/прослушивание книг с их последующим обсуждением и т. д. При наличии выраженных когнитивных нарушений когнитивное стимулирование включает также обучение ухаживающего лица и оптимизацию среды, в которой находится пациент. Обсуждаются те моменты ухода и помощи пациенту, которые могут повлиять на его когнитивные функции. Когнитивное стимулирование – чрезвычайно важный метод терапии когнитивных и связанных с ними эмоциональных и поведенческих расстройств. Так, у пациента с БА неизбежно вызовет агрессию упоминание об ошибках, которые он допустил вследствие плохой памяти, поэтому важно обсудить с ухаживающим лицом то, что следует избегать оценки мнестических расстройств пациента в качестве упрека. Снижение зрения, слуха, равно как и ограничение общения неизбежно приведет к снижению познавательной активности как у здорового пожилого человека, так и у пациента с УКР или деменцией. Позиция ухаживающего лица, в которой пациент с когнитивными нарушениями устраним от решения повседневных, посильных ему задач (умывание, одевание, приготовление пищи, уборка, пользование бытовой техникой), приведет к нарастанию выраженности когнитивных нарушений вследствие депривации повседневной деятельности. Пациенты и ухаживающие лица, прошедшие курс когнитивной стимуляции, в основном подчеркивают ее важность, в т. ч. в отношении понимания трудностей, возникающих при выполнении простых бытовых заданий и действий, и создания эффективной стратегии их преодоления [13–17].

КТ, несомненно, оказывает положительное влияние на состояние познавательных функций пациентов, но при условии эпизодических занятий этот эффект не является постоянным и, скорее всего, не оказывает влияние на развитие деменции [18]. В условиях высокой регулярной когнитивной активности КТ выражено снижает риск развития деменции. Так, метаанализ второго порядка, включивший анализ 22 исследований (с участием примерно почти 30 000 человек), показал, что при условии регулярного КТ снижение риска деменции может достигать 46%. Чем раньше начинался и чаще проводился тренинг, тем большее влияние на развитие и прогрессию деменции было отмечено [19].

Большинство исследователей придерживаются мнения, что регулярную познавательную активность следует сочетать с двигательной [20, 21], но эта точка зрения подтверждена не всеми исследованиями. Так, K. Elke et al. [22] включили в исследование 84 здоровых пожилых человека, которым выполнялись когнитивный тренинг отдельно, либо когнитивный тренинг вместе с физическими тренировками, и проанализировали состояние нейротрофических факторов мозга. Проведенное исследование показало, что не удалось найти доказательств

нейропсихологических или нейробиологических, что когнитивный тренинг превосходит когнитивно-моторный тренинг: как у пациентов, получавших только КТ, так и у пациентов, получавших когнитивно-моторный тренинг, были отмечены улучшения краткосрочной вербальной памяти, образной памяти, отсроченного воспроизведения, оперативной памяти и внимании.

Таким образом, на сегодняшний день нет четких представлений о том, насколько интенсивным должен быть КТ, должен ли он сочетаться с двигательными упражнениями и какие именно занятия должен включать. В этой связи следует привести данные исследования Кохрейновской библиотеки, опубликованные в 2019 г. [23]. Исследование было посвящено оценки эффективности различных вариантов КТ у пациентов с деменцией. Тридцать три включенных исследования были опубликованы в период с 1988 по 2018 г. и проводились в 12 странах; большинство из них были незарегистрированными, в параллельных группах, в одном центре, с выборкой от 12 до 653 участников. КТ продолжался от двух до 104 нед.; в общей сложности было более 2 000 пациентов. В ряде исследований использовалась когнитивная стимуляция, в других – КТ либо когнитивно-моторный тренинг. Несмотря на то что возможность ошибки из-за разных дизайнов тренинга была учтена, достоверное, но небольшое улучшение было зафиксировано только в отношении вербальной семантической беглости в конце лечения, при этом эти улучшения сохранялись от 3 до 12 мес. после окончания тренинга. В отношении многих других исходов качество доказательств было очень низким, поэтому исследователи не смогли определить, был ли КТ связан с каким-либо значимым улучшением. Таким образом, КТ должен ставиться перед исследователем и пациентом четкие задачи, которые будут зависеть как от вовлечения основных когнитивных паттернов, задействованных в обучении, так и от характера и выраженности когнитивных нарушений, частоты занятий и степени приверженности КТ. Очевидно, что КТ не может быть одинаковым у пациентов с УКР и деменцией, а также у пациентов с разными когнитивными нарушениями.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, РАЗРАБОТАННЫЕ НА КАФЕДРЕ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Нами были разработаны методические рекомендации для пациентов с УКР в рамках сосудистого поражения головного мозга. Настоящие методические рекомендации были основаны на вовлечении в обучение и умственную работу пациента функций, наиболее важных для познавательного процесса: исполнительных функций, включая интеллектуальную гибкость, внимания (как зрительного, так и слухоречевого), памяти (в т. ч. оперативной памяти), пространственного мышления. С пациентом обсуждалась важность выполнения когнитивных упражнений каждый день, в сочетании с правильным режимом сна и бодрствования и регулярными прогулками (за эта-

лон физической активности принимались данные шагомера – не менее 6 000 шагов в день). Также было рекомендовано выполнять упражнения на мелкую моторику рук и реципрокную координацию (11 упражнений в виде рисунков для пациента, наглядно объясняющих, как правильно их выполнять, были включены в вводную часть методических рекомендаций).

Когнитивные упражнения были составлены в виде дневника, которые должен был вести пациент, одновременно с их выполнением. Длительность когнитивных упражнений должна была не превышать 1 ч в день. Вместе с выполнением упражнений пациент должен был отмечать свои результаты, понравившиеся и не понравившиеся задания, те задания, которые давались легко и, напротив, выполнение которых вызвало значительные трудности. Также пациент заносил в дневник количество часов ночного сна и количество шагов в день.

Длительность КТ составила 40 дней (40 занятий) и включала следующие упражнения:

Упражнения на скорость психических процессов: А) называние слов на определенную букву или предметов определенных категорий (одежда, продукты, цветы, животные и т. д.) за единицу времени. Одновременно пациента обучали, как оценивать и фиксировать собственные результаты. Б) Нахождение цифр в таблице по порядку с фиксацией собственных результатов; не допускались пропуски цифр или розыск их в случайном порядке.

Упражнение на зрительное внимание: А) пациент читал вслух текст (обязательно было читать самостоятельно, а не прослушивать текст), затем пересказывал максимально близко к тексту, одновременно составляя конспект. Затем рекомендовалось еще раз вернуться к прочитанному и пересказанному тексту и сверить его с созданным конспектом. Б) Пациент смотрел на лист с символами (вербальными, т. е. с изображениями букв, и невербальными, включающими изображения различных предметов, наложенных друг на друга в случайном порядке) и находил как можно больше символов или образов, записывая в дневнике то, что удалось найти. В) Пациент смотрел на лист со сложными невербальными символами и затем находил их на другом листе, где символов было в 4 раза больше (символы могли различаться несущественно, например вариантом расположения на листе или соотношением деталей).

Упражнения, улучшающие гибкость психических процессов и исполнительные функции: А) найти выход из лабиринта (предлагались разные по сложности лабиринты). Б) разгадать зашифрованные математические символы и решить пример. В) решить математические примеры (предлагались как сложные, так и легкие варианты).

Упражнение на пространственное мышление – дорисовать полную картину, основываясь на предложенных изображениях. Пациенту предъявлялся лист, частично заполненный различными геометрическими фигурами, и предлагалось дополнить эти фигуры так, чтобы получилась полноценная картина, имеющая смысл.

Исследование эффективности разработанных методических рекомендаций было проведено у 41 пациента с УКР [24]. Средний возраст пациентов составил $73,59 \pm 6,3$ года, средний уровень образования $15,6 \pm 1,53$ года. Тридцать два пациента соответствовали диагнозу БА, 9 пациентов – сосудистым когнитивным расстройствам (СКР). Пациенты с БА и СКР были сопоставимы по полу, возрасту и уровню образования. Средняя длительность заболевания у включенных в исследование пациентов составила $5,0 \pm 2,1$ года, при этом у пациентов с БА – $5,0 \pm 2,0$ года, а у пациентов с СКР – $3,2 \pm 1,5$ года. Отмечалась тенденция к несколько большей продолжительности заболевания у пациентов с БА, однако без статистически достоверных различий. Когнитивные нарушения, достигающие тяжести легкой деменции, были выявлены у 15 пациентов с БА. У 26 пациентов степень когнитивных нарушений соответствовала УКР. Пациенты с легкой деменцией были сопоставимы с пациентами без деменции по полу, возрасту и уровню образования, однако превосходили последних по длительности заболевания ($p < 0,05$). Все включенные в исследование пациенты получали лечение препаратами базисной симптоматической терапии (антагонисты NMDA-рецепторов). Дозы препаратов базисной симптоматической терапии были стабильны в течение 3 мес. до включения в настоящее исследование и далее не изменялись.

Включенным в исследование пациентам проводились оценка соматического и неврологического статуса, нейропсихологическое тестирование с использованием количественных шкал, оценка тревоги, депрессии, апатии. Далее пациенты случайным образом были распределены в одну из трех групп. Пациенты первой группы получали индивидуальный когнитивно-моторный тренинг (ИКТ), пациенты второй группы – групповой когнитивно-моторный тренинг (ГКТ), пациенты третьей группы – сначала индивидуальный, а затем групповой когнитивно-моторный тренинг (группа «смешанного» тренинга, СКТ). Пациенты группы ГКТ после периода обучения занимались в группе вместе с другими пациентами. Пациенты, составившие группу СКТ, занимались дома в течение 40 дней, и затем, через 4 мес. от включения в исследование, в группе вместе с другими пациентами. Длительность групповых занятий составила 1 мес. Частота и длительность индивидуальных и групповых занятий были сопоставимы. Также оценивались такие показатели, как качество жизни пациентов, удовлетворенность когнитивным тренингом (отдельно для пациентов и ухаживающих лиц), приверженность когнитивному тренингу. Выполнение более 90% тренинга расценивалось как оптимальная приверженность, 70–90% – как хорошая, 40–70% – как средняя приверженность, менее 40% – как плохая приверженность.

Проведенное исследование показало, что на фоне КТ через 1,5 мес. у пациентов отмечается достоверное уменьшение выраженности когнитивных расстройств ($p < 0,05$). Снижение выраженности когнитивных нарушений отмечалось как у пациентов с БА, так и у пациентов с СКР. Не было получено достоверных различий динами-

ки когнитивных нарушений в зависимости от изначальной тяжести когнитивных расстройств. Достоверная положительная динамика была зафиксирована как у пациентов группы индивидуального КТ, так и у пациентов, получавших групповой КТ ($p < 0,05$). Сравнительный анализ динамики когнитивных нарушений у пациентов исследуемых групп не показал явных преимуществ индивидуального или группового КТ: статистически достоверных различий выраженности когнитивных расстройств через 1,5 мес. лечения получено не было. Положительный эффект в отношении когнитивных функций сохранялся в течение трех месяцев наблюдения ($p < 0,05$). Следует отметить, что статистически достоверных отличий общей выраженности когнитивных нарушений у пациентов исследуемых групп при сравнении показателей через 1,5 и 3 мес. от включения в исследование получено не было. Таким образом, положительного эффекта терапии удалось достичь в первые 1,5 мес. занятий и далее, несмотря на период отдыха, выраженность когнитивных нарушений не нарастала.

Анализ отдельных когнитивных симптомов и их динамики показал, что наибольшая положительная динамика была отмечена в отношении уровня внимания ($p < 0,05$), памяти (в т. ч. первичных модально-неспецифических мнестических расстройств, $p < 0,05$), логических операций ($p < 0,05$). Максимальный уровень внимания и зрительной памяти был отмечен через 1,5 мес. лечения; сравнительный анализ этих показателей через 3 мес. выявил отсутствие статистически достоверных различий по сравнению с начальным уровнем. Вместе с тем улучшение качества и скорости исполнительных функций, а также полученный через 1,5 мес. лечения положительный эффект в отношении мнестических расстройств был стойким и сохранялся в течение трех месяцев наблюдения ($p < 0,05$).

Оценка удовлетворения состоянием собственного здоровья показала, что пациенты довольны результатом, полученным в процессе когнитивного тренинга. Субъективная оценка состояния здоровья была достоверно выше как через 1,5, так и через 3 мес. наблюдения по сравнению с базовой оценкой. Не было получено достоверных отличий в отношении субъективной оценки состояния здоровья между пациентами групп индивидуального и коллективного КТ. На фоне КТ было отмечено достоверное уменьшение выраженности эмоциональных нарушений ($p < 0,05$); указанные различия достигали степени статистической достоверности через 1,5 мес. от включения в исследование и сохранялись на всем протяжении наблюдения пациентов ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что разработанные нами методические рекомендации эффективны в качестве КТ у пациентов с когнитивными нарушениями вследствие нейродегенеративной и сосудистой патологии головного мозга. В дальнейшем была предпринята попытка оценки эффективности данных методических рекомендаций у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями вследствие выполненных ими спинальных нейрохирургических операций [25].

В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 30 до 74 лет, находившихся на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), в связи с планируемой спинальной операцией, включающей использование общей анестезии. В исследование включались пациенты с ясным уровнем сознания, без выраженных когнитивных нарушений и признаков поражения головного мозга до операции, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были наличие тяжелых, декомпенсированных и нестабильных соматических заболеваний, состояний, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз заболевания, наличие неврологического заболевания, включающего поражение головного мозга и потенциально способного быть основой для развития когнитивных расстройств, наличие выраженных, некомпенсированных психических расстройств, указание в анамнезе или в настоящее время на наличие лекарственной, наркотической или алкогольной зависимости. В исследование не включались пациенты, у которых терапия эмоциональных и тревожных расстройств менялась в течение 3 мес., предшествующих включению в исследование.

Средний возраст пациентов составил $54,98 \pm 7,2$ года, средний уровень образования $9,2 \pm 4,1$ года. Мужчины и женщины достоверно не различались по возрасту и уровню образования (женщины – средний возраст $51,6 \pm 10,5$ года, средний уровень образования – $12,1 \pm 5,2$ года; мужчины – средний возраст $53,2 \pm 7,3$ года, средний уровень образования – $10,7 \pm 5,3$ года). Включенным в исследование пациентам проводились соматическое и неврологическое обследование, а также количественное нейропсихологическое тестирование. Исследования выполнялись по единому протоколу до операции, а также через неделю, 3 и 6 мес. после выполненной операции.

После включения в исследование пациенты методом случайных чисел были рандомизированы в основную группу и группу сравнения. Основную группу составили 30 пациентов (14 мужчин и 16 женщин), средний возраст $54,1 \pm 7,8$ года, средний уровень образования – $11,9 \pm 8,7$ года. Группу сравнения составили 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин), средний возраст – $55,3 \pm 6,7$ года, средний уровень образования – $11,4 \pm 6,9$ года. Проведенный статистический анализ показал, что пациенты групп достоверно не различались по полу, возрасту и уровню образования. Пациенты основной группы, помимо лекарственной терапии, получали КТ с помощью описанных выше методических рекомендаций.

Пациенты основной и контрольной групп до операции не различались по выраженности когнитивных и эмоциональных нарушений. Снижение когнитивных функций было представлено в основном легкими когнитивными расстройствами. Наиболее частыми эмоциональными нарушениями у исследуемых пациентов оказались повышенная тревожность и депрессия. В основной

группе отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии до операции выявлялось у 70% (21) пациентов, субклинически выраженная тревога и депрессия – у 27% (8) пациентов, клинически выраженная тревога и депрессия – у 3% (1) пациентов. У пациентов группы сравнения отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии до операции было отмечено у 67% (20) пациентов, субклинически выраженная тревога и депрессия – у 27% (8) пациентов, клинически выраженная тревога и депрессия – у 6% (2) пациентов.

После проведенного оперативного вмешательства выраженность тревоги и депрессии была достоверно выше у пациентов группы сравнения ($p = 0,01$). Указанные различия сохранялись и через 3 мес. после операции ($p = 0,00$) и сглаживались через 6 мес. после выполненного оперативного вмешательства. Выраженной тревоги или депрессии не было отмечено ни у одного пациента как основной, так и группы сравнения на протяжении всего периода наблюдения.

Проведенное нейропсихологическое тестирование показало, что после операции у пациентов контрольной группы была выше выраженность мнестических расстройств; указанные различия достигали статистической достоверности через три месяца и сохранялись через полгода наблюдения ($p = 0,00$). Пациенты контрольной группы после операции демонстрировали более низкую скорость психических процессов и худшее качество исполнительных функций; указанные различия достигали статистически значимых различий и сохранялись через 3 и 6 мес. после операции ($p = 0,00$).

Анализ качества жизни у пациентов исследуемых групп показал, что нейрохирургическое вмешательство достоверно ухудшило качество жизни пациентов. В группе сравнения отмечалась взаимосвязь когнитивных нарушений и качества жизни. Так, была выявлена сильная достоверная взаимосвязь между уровнем внимания, динамического праксиса и исполнительных функций с качеством жизни пациентов. Согласно полученным данным, выраженность снижения качества жизни у включенных в исследование пациентов была статистически достоверно взаимосвязана с выраженностью эмоциональных расстройств.

Оценка приверженности к когнитивно-моторному тренингу у включенных в исследование пациентов показала, что пациенты основной группы в среднем демонстрировали высокую приверженность к занятиям: в общей сложности, пациенты выполнили 91% всех занятий, что можно расценить как оптимальную приверженность. Проведенный анализ показал, что пациенты основной группы с высокой приверженностью к когнитивному тренингу показали достоверно большую положительную динамику как в отношении когнитивных функций, так и в отношении тревоги и депрессии ($p < 0,05$).

Полученные результаты позволили внедрить разработанные методические рекомендации когнитивного тренинга в работу неврологических и нейрохирургических отделений Клиники нервных болезней Сеченовского Университета.

КОГНИТИВНЫЙ ТРЕНИНГ И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Учитывая развитие информационных технологий и технический прогресс, представляет интерес использование инструментального когнитивного тренинга. Использование адаптированных программ КТ, которые могут быть использованы пациентами и врачами на смартфонах, планшетах и компьютерах, значительно удешевляет стоимость использования этого метода и увеличивает количество пациентов, которые могут получить КТ [26]. Помимо этих очевидных преимуществ, использование программированного КТ может быть удобным в т. ч. числе потому, что:

- можно изменять сложность упражнений в зависимости от результатов пациента;
- пациент и врач могут наглядно следить за результатами и обсуждать их на очередных визитах;
- можно выполнять отдельные упражнения чаще, например, при наибольшем снижении памяти или внимания пациенту могут быть предложены дополнительные задания для тренировки памяти и внимания;
- можно добавить интересный и привлекательный для пациента интерфейс, который будет психологически облегчать выполнение упражнений и радовать пациента, что, в свою очередь, повысит приверженность пациента данной методике.

Проведенные исследования убедительно показали, что инструментальный КТ может быть эффективной заменой как самостоятельным занятиям пациента с помощью разработанных методических рекомендаций, так и, например, когнитивной реабилитации, когда когнитивный тренинг проводится вместе с врачом-исследователем [27, 28]. Учитывая, что в КТ, который пациент выполняет с помощью компьютерной программы, могут быть введены и элементы когнитивного стимулирования, мы получаем методику, в которой одновременно соединены все три вида КТ, – непосредственно тренинг, реабилитация и стимулирование познавательных функций [29–31]. К сожалению, в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют программы КТ, которые пациенты и врачи могли бы использовать в повседневной практике.

Осенью 2022 г. на базе приложения «Мое Здоровье» стартует программа «Формула здоровья», разработанная специально для поддержки пациентов с когнитивными нарушениями. «Формула здоровья» – это онлайн-сервис дистанционной коммуникации врача и пациента, целью которого является повышение комплаентности пациента и эффективности самого лечения. Приложение будет содержать в себе комплекс когнитивных упражнений для дополнения назначенной медикаментозной терапии. На начальном этапе курс будет представлять из себя сбалансированную подборку видеопражнений, созданных с использованием методических рекомендаций, разработанных, апробированных и внедренных в Сеченовском Университете. В дальнейшем видеопражнения войдут в глобальную интерактивную программу для больных

с когнитивными нарушениями, разработанную на основании созданных нами методических рекомендаций. Таким образом, российские пациенты и врачи смогут пользоваться удобной системой наблюдения за самочувствием пациента в сочетании с удобным электронным вариантом нелекарственной коррекции когнитивных расстройств.

КОГНИТИВНЫЙ ТРЕНИНГ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

КТ может сочетаться с применением лекарственной терапии, поддерживающей когнитивные функции. Одним из эффективных препаратов, обладающих комплексным холинергическим, нейротрофическим и нейропластическим действием, является Церетон (холина альфосцерат) – предшественник ацетилхолина центрального типа действия. Препарат содержит 40,5% метаболически защищенного холина. Церетон участвует в синтезе не только ацетилхолина (улучшение холинергической синаптической передачи), но и фосфатидилхолина, что стабилизирует мембрану нейрона и улучшает ее физико-химические свойства. Препарат также повышает уровень церебрального ацетилхолина, оказывая положительное влияние на ацетилхолинергические когнитивные функции: память, внимание, уровень бодрствования и отдельно – на ацетилхолинергические корковые функции (практика, прозис, речь).

Церетон широко применяется в неврологической практике: проведенные клинические исследования свидетельствуют, что препарат может быть эффективен в терапии умеренных когнитивных расстройств, в т. ч. сосудистого генеза [32–35], в реабилитации пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговую травму [36–40], у пациентов с когнитивными нарушениями при болезни Паркинсона [41]. Эффективность холина альфосцерата относительно улучшения когнитивных функций после перенесенного ишемического инсульта подтверждена 15 лет назад в многоцентровом исследовании, проведенном в Италии [42]. 2 044 больным назначали холина альфосцерат сначала внутримышечно в дозе 1 000 мг/сут в течение 28 дней, затем внутрь по 400 мг 3 раза в сутки в течение 5 мес. Длительное наблюдение показало улучшение когнитивных функций и других показателей неврологического статуса. Достоверное улучшение когнитивных функций было выявлено у 71% пациентов. Отмечены хорошая переносимость препарата и низкая частота побочных эффектов. Сходные данные приводит и L. Parnetti et al. [43], которые выполнили ретроспективный анализ 13 клинических исследований, включивших 2 484 пациента, и показавший достоверное улучшение течения инсульта, укорочение периода реабилитации и улучшение качества реабилитации у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Церетон может быть дополнительным средством, улучшающим эффект базисной симптоматической терапии у пациентов с деменцией различного генеза. Эффективность холина альфосцерата была показана в многоцентровом плацебо-контролируемом исследова-

нии у 261 больного с легкой или умеренной степенью деменции альцгеймеровского типа [44], 132 из которых в течение 180 дней вместе с препаратами базисной противодементной терапии принимали холина альфосцерат по 400 мг 3 раза в день, а 129 – плацебо. Через 90 и 180 дней лечения в группе больных, принимавших холина альфосцерат, отмечено достоверное улучшение когнитивных функций, в группе плацебо – отсутствие изменений или ухудшение состояния. Констатирована хорошая переносимость холина альфосцерата у больных с легкой и умеренной степенью деменции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сочетание приема холина альфосцерата и методик когнитивного тренинга будет наиболее эффективным вариантом терапии, который позволит уменьшить выраженность когнитивных нарушений у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами различного генеза.



Поступила / Received 20.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2022

Принята в печать / Accepted 09.06.2022

Список литературы / References

1. Bahar-Fuchs A., Martyn A., Goh A., Sabates J., Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia: A Cochrane Review. *BJ Psych Advances*. 2020;26(2):66. <https://doi.org/10.1192/bja.2019.74>.
2. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):448–460. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>.
3. Loewenstein D.A., Acevedo A., Czaja S.J., Duara R. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer's disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(4):395–402. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.12.4.395>.
4. Soldan A., Pettigrew C., Cai Q., Wang J., Wang M.C., Moghekar A. et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and pre-clinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;60:164–172. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.002>.
5. Green C.S., Newcombe N.S. Cognitive Training: How Evidence, Controversies, and Challenges Inform Education Policy. *Policy Insights from the Behavioral and Brain Sciences*. 2020;7(1):80–86.
6. Gorelick P.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):860–868. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2015.12.015>.
7. Kelley B.J., Petersen R.C. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin*. 2007;25(3):577–609. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.03.008>.
8. Palmer K., Wang H.X., Bäckman L., Winblad B., Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):436–442. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.436>.
9. Acevedo A., Loewenstein D.A. Nonpharmacological cognitive interventions in aging and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007;20(4):239–249. <https://doi.org/10.1177/0891988707308808>.
10. Bahar-Fuchs A., Webb S., Bartsch L., Clare L., Rebok G., Cherbuin N., Anstey K.J. Tailored and adaptive computerized cognitive training in older adults at risk for dementia: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(3):889–911. <https://doi.org/10.3233/JAD-170404>.
11. Moore S., Sandman C.A., McGrady K., Kesslak J.P. Memory training improves cognitive ability in patients with dementia. *Neuropsychol Rehabil*. 2001;11(3–4):245–261. <https://doi.org/10.1080/09602010042000222>.
12. Rodakowski J., Saghaei E., Butters M.A., Skidmore E.R. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early-stage dementia: an updated Scoping Review. *Mol Aspects Med*. 2015;43–44:38–53. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.003>.
13. Akbaraly T.N., Portet F., Fustini S., Dartigues J.F., Artero S., Rouaud O. et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly results from the Three-City Study. *Neurology*. 2009;73(11):854–861. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b7849b>.
14. Da Cruz T.J., Sá S.P., Lindolpho M. da C., Caldas C.P. Cognitive stimulation for older people with Alzheimer's disease performed by the caregiver. *Rev Bras Enferm*. 2015;68(3):450–456. <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2015680319i>.
15. Orsman A.K., Nordmyr J., Wahlbeck K. Psychosocial interventions for the promotion of mental health and the prevention of depression among older adults. *Health Promot Int*. 2011;26(1 Suppl.):i85–107. <https://doi.org/10.1093/heapro/dar074>.
16. Woods B., Aguirre E., Spector A., Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD005562. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562.pub2>.
17. Yates L.A., Orrell M., Spector A., Orgeta V. Service users' involvement in the development of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) for dementia: a qualitative study. *BMC Geriatr*. 2015;15:4. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0004-5>.
18. Ball K., Berch D.B., Helmers K.F., Jobe J.B., Leveck M.D., Marsiske M. et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(18):2271–2281. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2271>.
19. Valenzuela M., Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(3):179–187. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181953b57>.
20. Karsemeijer E.G.A., Aaronson J.A., Bossers W.J., Smits T., Olde Rikkert M.G.M., Kessels R.P.C. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;40(11):75–83. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.003>.
21. Levin O., Netz Y., Ziv G. The beneficial effects of different types of exercise interventions on motor and cognitive functions in older age: a systematic review. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2017;14:20. <https://doi.org/10.1186/s11556-017-0189-z>.
22. Kalbe E., Roheger M., Paluszak K., Meyer J., Becker J., Fink G.R. et al. Effects of a Cognitive Training with and Without Additional Physical Activity in Healthy Older Adults: A Follow-Up 1 Year After a Randomized Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:407. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00407>.
23. Gates N.J., Vernooij R.W.M., Di Nisio M., Karim S., March E., Martínez G., Rutjes A.W.S. Computerised cognitive training for preventing dementia in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD012279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012279.pub2>.
24. Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С. Оценка эффективности когнитивно-моторного тренинга в сочетании с медикаментозной терапией у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами. *Медицинский совет*. 2022;(2):44–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-44-51>.
25. Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С. Evaluation of the cognitive-motor training effectiveness in combination with drug therapy among patients with moderate cognitive disorders: the own research results. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(2):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-44-51>.
26. Фанталис Д., Бордовский С.П., Преображенская И.С. Влияние когнитивных и эмоциональных расстройств на послеоперационную реабилитацию нейрохирургических пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;(2):81–87. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212202181>.
27. Fantalis D., Bordovsky S.P., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive and emotional disorders in neurosurgical patients and their impact on postoperative rehabilitation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;(2):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212202181>.
28. Meiland F., Innes A., Mountain G., Robinson L., van der Roest H., García-Casal J.A. et al. Technologies to support community-dwelling persons with dementia: a position paper on issues regarding development, usability, effectiveness and cost-effectiveness, deployment, and ethics. *JMIR Rehabil Assist Technol*. 2017;4(1):e1. <https://doi.org/10.2196/rehab.6376>.
29. García-Casal J.A., Loizeau A., Csipke E., Franco-Martín M., Perea-Bartolomé M.V., Orrell M. Computer-based cognitive interventions for people living with dementia: a systematic literature review and meta-analysis. *Ageing Ment Health*. 2016;21(5):454–467. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1153267>.
30. Zokaei N., Mac Kellar C., Cepukaityte G., Patai E.Z., Nobre A.C. Cognitive training in the elderly: bottlenecks and new avenues. *J Cogn Neurosci*. 2017;29(9):1473–1482. https://doi.org/10.1162/jocn_a.01080.
31. Hill N.T.M., Mowszowski L., Naismith S.L., Chadwick V.L., Valenzuela M., Lampit A. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2017;174(4):329–340. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030360>.
32. Ten Brinke L.F., Best J.R., Crockett R.A., Liu-Ambrose T. The effects of an 8-week computerized cognitive training program in older adults: a study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):31. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0730-6>.
33. Zhang H., Huntley J., Bhome R., Holmes B., Cahill J., Gould R.L. et al. Effect of computerized cognitive training on cognitive outcomes in mild cogni-

- tive impairment: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9(8):e027062. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027062>.
32. Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Дунин Д.Н., Богданов Э.И. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией. *РМЖ*. 2009;(5):382–387. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Cereton_v_lechenii_kognitivnyh_narusheniy_u_bolnyh_discirkulyatornoy_i_posttravmaticheskoy_encefalopatii.
Mendelevich E.G., Surzhenko I.L., Dunin D.N., Bogdanov E.I. Tsereton in the treatment of cognitive disorders in patients with dyscirculatory and post-traumatic encephalopathy. *RMJ*. 2009;(5):382–387. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Cereton_v_lechenii_kognitivnyh_narusheniy_u_bolnyh_discirkulyatornoy_i_posttravmaticheskoy_encefalopatii.
 33. Соловьева А.В., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Брянцева М.В. Изучение эффективности препарата Церетон в лечении больных пожилого возраста, страдающих хронической ишемией головного мозга. *РМЖ*. 2009;(23):1522–1525. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/izuchenie_effektivnosti_preparata_Cereton_v_lechenii_bolnyh_poghilogo_vozrasta_stradayushih_hronicheskoy_ishemiy_golovnogogo_mozga/.
Solovyova A.V., Chichanovskaya L.V., Bakhareva O.N., Bryantseva M.V. Study of the effectiveness of the drug Cereton in the treatment of elderly patients suffering from chronic cerebral ischemia. *RMJ*. 2009;(23):1522–1525. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/izuchenie_effektivnosti_preparata_Cereton_v_lechenii_bolnyh_poghilogo_vozrasta_stradayushih_hronicheskoy_ishemiy_golovnogogo_mozga/.
 34. Буйлова Т.В., Глотова М.Е., Халак М.Е., Вашкевич В.В. Опыт применения Церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;(5):58–62. Buylova T.V., Glotova M.E., Halak M.E., Vashkevich V.V. Experience of using Cereton in the rehabilitation of patients with hemorrhagic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;(5):58–62. (In Russ.)
 35. Батышева Т.Т., Нестерова О.С., Отческая О.В., Хозова А.А., Зайцев К.С., Камчатнов П.Р., Бойко А.Н. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. *Трудный пациент*. 2009;(4–5):10–12. Режим доступа: <https://t-patient.ru/articles/6438>.
Batysheva T.T., Nesterova O.S., Otchesky O.V., Khozova A.A., Zaitsev K.S., Kamchatnov P.R., Boyko A.N. The use of Cereton in patients with moderate cognitive disorders of vascular genesis. *Tрудный Пациент*. 2009;(4–5):10–12. (In Russ.) Available at: <https://t-patient.ru/articles/6438>.
 36. Масленникова М.И., Масленникова М.И. Возможности нейропротективной терапии при полшарном ишемическом инсульте. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(4):60–61. Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=6585>.
Maslennikova M.I., Maslennikova M.I. Possibilities of neuroprotective therapy in hemispheric ischemic stroke. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2015;(4):60–61. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=6585>.
 37. Старчина Ю.А. Применение препарата Церетон в неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;(2):81–85. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/91>.
 - Starchina Yu.A. Use of cereton in neurological care. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2011;(2):81–85. (In Russ.) Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/91>.
 38. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Опыт применения отечественного препарата Церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;(12):46–49. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11764577>.
Shmyrev V.I., Kryzhanovsky S.M. The domestic drug Cereton in the treatment of patients in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;(12):46–49. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11764577>.
 39. Пономарева Л.П., Тимошкина Н.Ф., Саранцева Л.Н., Буланов А.А. Клинический опыт применения Церетона при ишемическом инсульте и дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;(2):62–64. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/43>.
Ponomareva L.P., Timoshkina N.F., Sarantseva L.N., Bulanov A.A. Clinical experience in using cereton in ischemic stroke and dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2010;(2):62–64. (In Russ.) Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/43>.
 40. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В., Костенко Е.В., Матвиенко О.В. Опыт амбулаторного применения препарата церебро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;(10):34–40. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9597011>.
Boiko A.N., Batysheva T.T., Bagir L.V., Kostenko E.V., Matvievskaia O.V. The experience of the use of Cerepro in the treatment of outpatients in the early period of rehabilitation of is ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007;(10):34–40. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9597011>.
 41. Левин О.С., Батукаева Л.А., Аникина М.А., Юнищенко Н.А. Эффективность и безопасность холина альфосцерата (Церетона) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;(11):42–46. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13123642>.
Levin O.S., Batukaeva L.A., Anikina M.A., Yunishchenko N.A. Efficacy and tolerability of choline alfoscerate (Cereton) in patients with parkinson's disease with cognitive disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;(11):42–46. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13123642>.
 42. Barbagallo S.G., Barbagallo M., Giordano M., Meli M., Panzarasa R. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;717:253–269. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x>.
 43. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(16):2041–2055. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(01\)00312-8](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(01)00312-8).
 44. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2003;25(1):178–193. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637119>.

Информация об авторах:

Киндарова Аминат Аюбовна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; abdulmuslimova@gmail.com

Фанталис Давид, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; doctor.fant@gmail.com

Преображенская Ирина Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; irinasp2@yandex.ru

Information about the authors:

Aminat A. Kindarova, Postgraduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; abdulmuslimova@gmail.com

David Fantalis, Postgraduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; doctor.fant@gmail.com

Irina S. Preobrazhenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; irinasp2@yandex.ru

Связь семейного статуса и возрастной динамики когнитивных функций при старении в российской популяционной выборке

А.В. Титаренко¹, titav@inbox.ru, С.В. Шишкин¹, Л.В. Щербакова¹, Е.Г. Веревкин¹, J.A. Hubacek², M. Bobak³, С.К. Малютина¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, Б. Богаткова, д. 175/1

² Институт клинической и экспериментальной медицины; 14021, Чешская Республика, Прага, ул. Виденска, д. 1958/9

³ Университетский колледж Лондона; Великобритания, Лондон, Торрингтон Плейс 1–19, WC1E 6BTL

Резюме

Введение. Выявление факторов риска снижения когнитивных функций (КФ) при старении имеет большое значение для профилактики деменции. Брак или сожительство считают защитным фактором в отношении здоровья. При этом влияние семейного положения на возрастное снижение КФ изучено недостаточно.

Цель исследования – изучить связи показателей КФ с семейным статусом в одномоментном подходе и в двух серийных измерениях за 9 лет в российской популяционной выборке от среднего до старческого возраста.

Материалы и методы. Исследование выполнено на материале случайной популяционной выборки жителей Новосибирска 45–69 лет, обследованной исходно в 2003–2005 гг. (n = 9360, проект HAPIEE). В анализ включена подвыборка лиц, имеющих двукратные серийные измерения, – 3153 чел. Средний период наблюдения – 9,2 (SD = 0,7) года. Тестирование КФ выполнено стандартными методами, включающими непосредственное и отсроченное воспроизведение 10 слов, семантическую речевую активность, концентрацию внимания. Для оценки семейного статуса использовали стандартизованные опросники, выделяли группы одиноких и неодиноких участников.

Результаты. В изученной популяционной выборке (n = 3153, 62% женщин) средний возраст участников в период исходного обследования составил 60,3 ± 6,8 года, в период повторного – 69,5 ± 6,9 года. За 9 лет наблюдения выявлена существенная отрицательная динамика исследованных когнитивных доменов (p < 0,001) у лиц обоего пола, одиноких по семейному статусу. В мультивариантных моделях скорость регресса показателей КФ в год не отличалась в группах с разным семейным статусом у лиц обоего пола, кроме более быстрого снижения семантической речевой активности у женщин, частично за счет исходно высокого уровня. У неодиноких по семейному статусу женщин выявлен более высокий темп снижения этого показателя (p = 0,007) по сравнению с одинокими участниками исследования независимо от возраста и других факторов риска.

Заключение. Результаты, полученные в популяционной выборке Новосибирска, поддерживают потенциальное протективное влияние брака или сожительства на сохранение КФ при старении.

Ключевые слова: когнитивные функции, семейный статус, популяция, старение, снижение когнитивных функций, когорта HAPIEE

Благодарности. Авторы выражают благодарность Н. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Stefler за советы при планировании статьи и обсуждении результатов. Проект HAPIEE поддержан грантами WT081081AIA и NIA (1R01AG23522-01); текущий этап поддержан грантом РФФИ №20-15-00371. Настоящий анализ поддержан грантом РФФИ №19-013-00681 и РАН (ГЗ №AAAA-A17-117112850280-2).

Для цитирования: Титаренко А.В., Шишкин С.В., Щербакова Л.В., Веревкин Е.Г., Hubacek J.A., Bobak M., Малютина С.К. Связь семейного статуса и возрастной динамики когнитивных функций при старении в российской популяционной выборке. *Медицинский совет.* 2022;16(11):27–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-27-35>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association between marital status and age dynamics of cognitive functions in ageing in a Russian population sample

Anastasiia V. Titarenko¹, titav@inbox.ru, Sergei V. Shishkin¹, Liliya V. Shcherbakova¹, Eugeniy G. Verevkin¹, Jaroslav Alois Hubacek², Martin Bobak³, Sofia K. Malyutina¹

¹ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

² Institute for Clinical and Experimental Medicine; 1958/9, Vídeňská St., Prague, 14021, Czech Republic

³ University College London; Torrington Place, 1–19, WC1E 6BT, London, UK

Abstract

Introduction. The identification of risk factors for cognitive decline during ageing is of great importance for prevention of dementia. Being married or cohabited is considered a protective factor for health. The impact of marital status on age-related decrease of cognitive functions (CF) is understudied.

The aim of the study was to investigate the relationship between the indicators of CF and marital status in a cross-sectional analysis and in 2 serial measurements over 9 years in a population sample of middle to older age in Russia.

Materials and methods. The study was based on a random population sample of men and women aged 45–69 years old examined at baseline in 2003–2005 in Novosibirsk ($n = 9360$, HAPIEE project). Present analysis included a subsample of persons with repeated serial measurements – 3153 people. The average follow-up period was 9.2 ($SD = 0.7$) years. CF was assessed using standard validated methods, including immediate and delayed recall of 10 words, semantic verbal fluency and letter cancellation test. Marital status was determined by standardized questionnaires, groups of single and married/cohabiting participants were identified.

Results. In studied population sample ($n = 3153$, 62% of women), the mean age of participants at baseline examination was 60.3 ± 6.8 years old, and at follow-up examination – 69.5 ± 6.9 years old. During the 9-year follow-up, a significant negative dynamics of the studied cognitive domains ($p < 0.001$) was revealed in single for both sexes. In multivariable-adjusted models, the rate of CF regress per year did not differ by marital status in both sexes, except for increased rate of decline in semantic verbal fluency in women, partly it was explained by high baseline level. Married or cohabiting women had faster rate of decline in this indicator ($p = 0.007$) compared with single, regardless of age and other risk factors.

Conclusion. The findings obtained in this population sample in Novosibirsk support a potential protective effect of marriage or cohabitation on CF preservation during ageing.

Keywords: cognitive functions, family status, population, ageing, cognitive decline, HAPIEE cohort

Acknowledgments: The authors are grateful to H. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, and D. Stefler for their advice in planning the paper and discussing the results. The HAPIEE project is supported by grants WT081081AIA and NIA (1R01AG23522-01); The current stage is supported by the RSF grant No. 20-15-00371. This analysis was supported by RFBR grant no. 19-013-00681 and Russian Academy of Sciences (GZ no. AAAA-A17-117112850280-2).

For citation: Titarenko A.V., Shishkin S.V., Shcherbakova L.V., Verevkin E.G., Hubacek J.A., Bobak M., Malyutina S.K. Association between marital status and age dynamics of cognitive functions in ageing in a Russian population sample. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):27–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-27-35>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение процесса старения и возраст-ассоциированных состояний приобретает высокую значимость в условиях увеличения продолжительности жизни населения мира. Анализ динамики исследовательского интереса к возрастным изменениям когнитивных функций (КФ) продемонстрировал продолжающееся экспоненциальное увеличение числа научных публикаций по данной тематике за последнее десятилетие [1]. Существенное внимание уделяется исследованиям, направленным на выявление факторов риска когнитивных нарушений¹ и разработку мер по коррекции потенциально модифицируемых факторов риска развития деменции [2]. В ряде крупных долгосрочных наблюдений выявлены доказательства защитного эффекта брака в отношении здоровья. Женатые лица имели более низкие риски заболеваемости и смертности и более высокую продолжительность жизни по сравнению с одиночками [3–6]. Брак ассоциируется с благоприятным для здоровья поведением и здоровым образом жизни [3, 7, 8]. По данным немецкого исследования старения DEAS, неженатые люди 40 лет и старше имели более высокий риск отсутствия физической активности и чаще курили, чем женатые лица [3]. Похожие данные получены в исследовании MONICA (Новосибирск): у женатых мужчин 25–64 года отмечено положительное влияние семьи на привычку курения и физическую активность, в отличие

от разведенных [8]. Кроме того, жизнь с партнером или в браке может снижать риск развития деменции в более позднем возрасте за счет увеличения ежедневного социального взаимодействия [7, 9]. Наличие партнера не только является важным источником социальной поддержки, но и играет роль в расширении социальных связей. Предполагают, что социальная вовлеченность (т. е. степень участия в сообществе или обществе) связана со снижением риска развития деменции за счет благоприятного влияния на когнитивный резерв [10–12], тогда как дефицит социального взаимодействия связан с повышенным риском возникновения когнитивных нарушений [9]. В России влияние семейного положения на когнитивное здоровье изучалось лишь в отдельных клинических группах [13, 14], что определяет актуальность исследования связи семейного статуса с КФ при старении в российской популяции.

Цель настоящего исследования – изучить связь показателей КФ с семейным статусом в одномоментном подходе и в двух серийных измерениях за 9 лет в российской популяционной выборке от среднего до старческого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на материале случайной популяционной выборки жителей Новосибирска, обследованной в рамках международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) [15]. Исходно в 2003–2005 гг. была обследована когорта мужчин и женщин 45–69 лет (9360 чел.). Повторные обследо-

¹ Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312180/9789241550543-eng.pdf?ua=1>.

вания проведены в 2006–2008 гг. (6147 чел.) и в 2015–2017 гг. (3898 чел.) – скрининги 2 и 3 соответственно. На 2-м и 3-м скринингах в случайной подвыборке проведено тестирование КФ стандартными методами. В анализ включена подвыборка лиц, имеющих двукратные серийные измерения – 3153 чел. Средняя длительность наблюдения составила 9,2 (SD = 0,7) года от возраста 47–74 года до 55–84 года. Соблюдение этических норм гарантировалось заполнением информированного согласия участников на исследование. Все этапы исследования одобрены этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины СО РАН, Новосибирск.

Исследование КФ проводилось с помощью стандартного валидизированного нейропсихологического тестирования, включавшего тест на заучивание, непосредственное и отсроченное воспроизведение (кратковременная и консолидированная память), тест на семантическую речевую активность (беглость речевой продукции и ассоциативное мышление), тест на концентрацию внимания.

Задания предлагались в следующем порядке:

1) прослушивание записи 10 семантически несвязанных слов и непосредственное воспроизведение (тест «10 слов») – оценивали количество правильно названных слов [16–18], регистрировали среднее количество слов после трех измерений;

2) тест на семантическую речевую активность – оценивали максимальное количество слов определенной категории (названия животных), названных за 1 мин [16, 18];

3) тест на концентрацию внимания и скорость обработки информации – оценивали общее количество правильно зачеркнутых букв (р и ш) на странице среди хаотично расположенных 780 букв русского алфавита в течение 1 мин [18];

4) отсроченное воспроизведение 10 слов (1) после выполнения интерферирующего задания (2 и 3) – оценивали количество правильно названных слов [16–18].

Для оценки семейного статуса использовали стандартизованные опросники. Обследуемых разделили на 2 группы: одинокие (холостые/незамужние, разведенные или живущие отдельно, вдовцы/вдовы) и неодинокие (женатые/замужние или живущие с партнером вне брака) и в анализе использовали дихотомизированную переменную семейного статуса.

Для анализа динамических изменений КФ за 9 лет наблюдения всех участников, имеющих повторное двукратное серийное нейропсихологическое тестирование и данные опроса о семейном положении ($n = 3117$: мужчины – 1186; женщины – 1931), разделили на 4 группы:

1) одинокие весь период наблюдения (мужчины – 94; женщины – 760);

2) одинокие на период 2-го скрининга, но неодинокие на период 3-го скрининга (мужчины – 26; женщины – 38);

3) неодинокие на период 2-го скрининга, но одинокие на период 3-го скрининга (мужчины – 91; женщины – 324);

4) неодинокие весь период наблюдения (мужчины – 975; женщины – 809).

Для оценки связи семейного статуса с темпом когнитивного снижения рассчитывали показатель скорости изменения КФ в год ($V_{изм.}$):

$$V_{изм.} = (M_{S3} - M_{S2}) / t_{набл.}$$

где M_{S2} и M_{S3} – показатели средних величин показателей КФ на скринингах 2 и 3; $t_{набл.}$ – время наблюдения.

Использовали стандартные эпидемиологические методы обследования для оценки сердечно-сосудистых и хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета программ SPSS Statistics 13.0. Использовали дескриптивную статистику, достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента, χ^2 Пирсона (для нормально распределенных признаков), при сравнении более двух групп – анализ ANOVA. При наличии распределения, отличного от нормального, использовался непараметрический метод – тест Манна – Уитни для двух независимых выборок. Вычисляли среднюю скорость регресса КФ в год и анализировали этот показатель в зависимости от семейного статуса в условиях возраст-ассоциированной и мультивариантной стандартизации (по возрасту, уровню образования, систолическому артериальному давлению, индексу массы тела, курению)². Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дескриптивные характеристики изученной выборки 3153 чел. представлены в *табл. 1*. Мужчины составили 38% выборки (1198 чел.), женщины – 62% (1955 чел.). Средний возраст участников выборки в период исходного обследования составил $60,3 \pm 6,8$ года, в период повторного – $69,5 \pm 6,9$ года, период наблюдения – 9,2 года (Median = 9,3; SD = 0,7). В обследованной выборке число одиноких по семейному статусу участников возросло за 9 лет наблюдения у мужчин с 10% (122 чел.) при исходном обследовании до 16% (186 чел.) при повторном обследовании, у женщин – с 41% (805 чел.) до 56% (1086 чел.) соответственно. Средние показатели памяти и концентрации внимания были выше у женщин по сравнению с мужчинами, а среднее число семантических ассоциаций было выше у мужчин (*табл. 1*).

Кросс-секционные оценки показателей КФ у мужчин и женщин в группах с разным семейным статусом на 2-м и 3-м скринингах представлены в *табл. 2*. У неодиноких женщин следующие когнитивные индикаторы были выше, чем у одиноких участниц исследования: показатели памяти (непосредственное воспроизведение – $p = 0,034$ и $0,033$; отсроченное воспроизведение – $p = 0,021$ и $0,049$ на 2-м и 3-м скринингах соответственно), семантической речевой активности ($p = 0,009$ на 2-м скрининге) и концентрации внимания ($p = 0,037$ на 3-м скрининге) независимо от возраста, уровня образования, систолического артериального давления, индекса массы тела и статуса курения (*табл. 2*). У мужчин в кросс-секционных оценках на первичном и повторном скринингах не было выявлено значимых различий показателей КФ в группах одиноких и неодиноких участников (*табл. 2*).

² SPSS 13.0. Base User's Guide. Available at: <https://brain.mcmaster.ca/SPSS.manual/SPSS%20Base%20User's%20Guide%2013.0.pdf>.

● **Таблица 1.** Характеристика обследованной выборки (n = 3153)

● **Table 1.** Characteristics of the observed sample (n = 3153)

Параметры*	Скрининг 2		Скрининг 3	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Обследовано, n (%)	1198 (38)	1955 (62)	1198 (38)	1955 (62)
Возраст, лет	60,0 ± 6,9	60,6 ± 6,8	69,2 ± 7,0	69,7 ± 6,9
Образование, n (%): • начальное; • среднее профессиональное; • среднее общее; • высшее	65 (5) 283 (24) 369 (31) 481 (40)	128 (7) 593 (30) 620 (32) 614 (31)	65 (5) 283 (24) 369 (31) 481 (40)	128 (7) 593 (30) 620 (32) 614 (31)
Экономическая активность, n (%): • экономически активные; • экономически неактивные (пенсионеры)	898 (75) 294 (25)	1011 (52) 938 (48)	403 (34) 786 (66)	383 (20) 1548 (80)
Семейный статус, n (%): • одинокие; • неодинокие	122 (10) 1070 (90)	805 (41) 1144 (59)	186 (16) 1006 (84)	1086 (56) 851 (44)
Когнитивные функции, балл: • непосредственное воспроизведение; • отсроченное воспроизведение; • семантическая речевая активность; • концентрация внимания	7,5 ± 1,3 8,1 ± 1,7 22,9 ± 8,0 17,9 ± 4,7	7,9 ± 1,2 8,6 ± 1,5 21,7 ± 7,6 18,8 ± 5,0	6,7 ± 1,6 6,9 ± 2,1 17,1 ± 5,5 15,5 ± 5,4	7,3 ± 1,4 7,7 ± 2,0 16,5 ± 4,9 17,3 ± 5,7
Артериальная гипертензия, n (%)	795 (69)	1405 (74)	929 (78)	1621 (83)
Сахарный диабет, n (%)	66 (9)	124 (10)	240 (20)	403 (21)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	156 (13)	196 (10)	279 (23)	359 (19)
Индекс массы тела, кг/м²	27,0 ± 4,1	30,2 ± 5,4	27,7 ± 4,6	30,6 ± 5,7
Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	5,5 ± 1,0	6,0 ± 1,1	5,2 ± 1,1	5,6 ± 1,2
Статус курения, n (%): • курящие; • курившие в прошлом; • не курящие	364 (31) 469 (39) 359 (30)	80 (4) 125 (6) 1744 (90)	454 (38) 326 (27) 411 (35)	113 (6) 79 (4) 1743 (90)

* Показатели представлены в виде средних величин со стандартным отклонением – M ± SD или n (%).

● **Таблица 2.** Кросс-секционная оценка показателей (M ± SD) когнитивных функций и их ассоциаций* с семейным статусом (n = 3153, исходный возраст 47–74 года, проспективный возраст 55–84 года)

● **Table 2.** Cross-sectional estimates of indicators (M ± SD) of cognitive functions and their associations* with marital status (n = 3153, baseline age 47–74 years old, prospective age 55–84 years old)

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Одинокие	Неодинокие	p	Одинокие	Неодинокие	p
Исходное обследование, n	122	1070	–	805	1144	–
Непосредственное воспроизведение	7,6 ± 1,2	7,5 ± 1,2	0,329	7,8 ± 1,1	7,9 ± 1,1	0,034
Отсроченное воспроизведение	8,1 ± 1,7	8,1 ± 1,7	0,865	8,4 ± 1,5	8,6 ± 1,5	0,021
Семантическая речевая активность	23,4 ± 7,8	23,3 ± 7,8	0,832	21,6 ± 7,5	22,6 ± 7,5	0,009
Концентрация внимания	18,1 ± 4,3	17,9 ± 4,3	0,619	18,6 ± 4,8	18,9 ± 4,8	0,205
Повторное обследование, n	186	1006	–	1086	851	–
Непосредственное воспроизведение	6,7 ± 1,4	6,7 ± 1,4	0,719	7,2 ± 1,3	7,4 ± 1,3	0,033
Отсроченное воспроизведение	6,8 ± 1,9	6,9 ± 1,9	0,302	7,6 ± 1,8	7,8 ± 1,8	0,049
Семантическая речевая активность	17,2 ± 5,1	17,1 ± 5,1	0,637	16,3 ± 4,6	16,7 ± 4,7	0,128
Концентрация внимания	15,1 ± 4,9	15,6 ± 4,8	0,222	17,0 ± 5,3	17,5 ± 5,3	0,037

* Оценка ассоциаций стандартизована по возрасту, уровню образования, систолическому артериальному давлению, индексу массы тела, статусу курения.

У лиц обоего пола выявлено значимое динамическое снижение во всех доменах КФ за наблюдаемый период времени (рис. 1). Регресс показателей отсроченного воспроизведения у мужчин, изменивших за наблюдаемый период семейный статус на «неодинокие», был на уровне тенденции ($p = 0,054$) (рис. 1а). Существенная отрицательная динамика исследованных когнитивных доменов ($p < 0,001$) за 9 лет выявлена у лиц обоего пола, одиноких на конечном скрининге и в течение всего периода наблюдения (рис. 1).

При оценке скорости изменения КФ в год в условиях стандартизации по возрасту, образованию, систолическому артериальному давлению, индексу массы тела и курению не было выявлено значимых отличий в группах с разным семейным статусом у участников исследования обоего пола, кроме теста на речевую беглость у женщин (рис. 2). Неодинокие весь период наблюдения женщины имели более высокий темп снижения в тесте на семантическую речевую активность ($p = 0,007$) по сравнению с одинокими весь период наблюдения участницами исследования независимо от возраста и других факторов риска (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В неселективной российской популяции Новосибирска от 47–74 лет до 55–84 лет по результатам кросс-секционного анализа выявлены более высокие показатели (памяти при исходном и повторном скрининге, семантической речевой активности на исходном скрининге, концентрации внимания на повторном скрининге) у неодиноких женщин по сравнению с одинокими по семейному положению участницами независимо от возраста, уровня образования, систолического артериального давления, индекса массы тела и статуса курения. У мужчин в нашем исследовании не было выявлено значимых отличий показателей КФ в группах одиноких и неодиноких участников. Вероятно, это частично связано с относительной малочисленностью группы одиноких мужчин по сравнению с неодинокими. По данным кросс-секционного анализа китайской популяционной выборки (1376 чел. 60 лет и старше), напротив, одиночество в семейном статусе у мужчин, но не у женщин ассоциировалось с более низкими показателями по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) [19]. В итальянском исследовании InveCe.Ab study при обследовании 1773 участников 70–74 лет в одномоментном подходе выявлено, что одинокие по семейному статусу мужчины и женщины более подвержены развитию сосудистой деменции по сравнению с состоящими в браке, однако связи между семейным положением и недементными когнитивными нарушениями обнаружено не было [20].

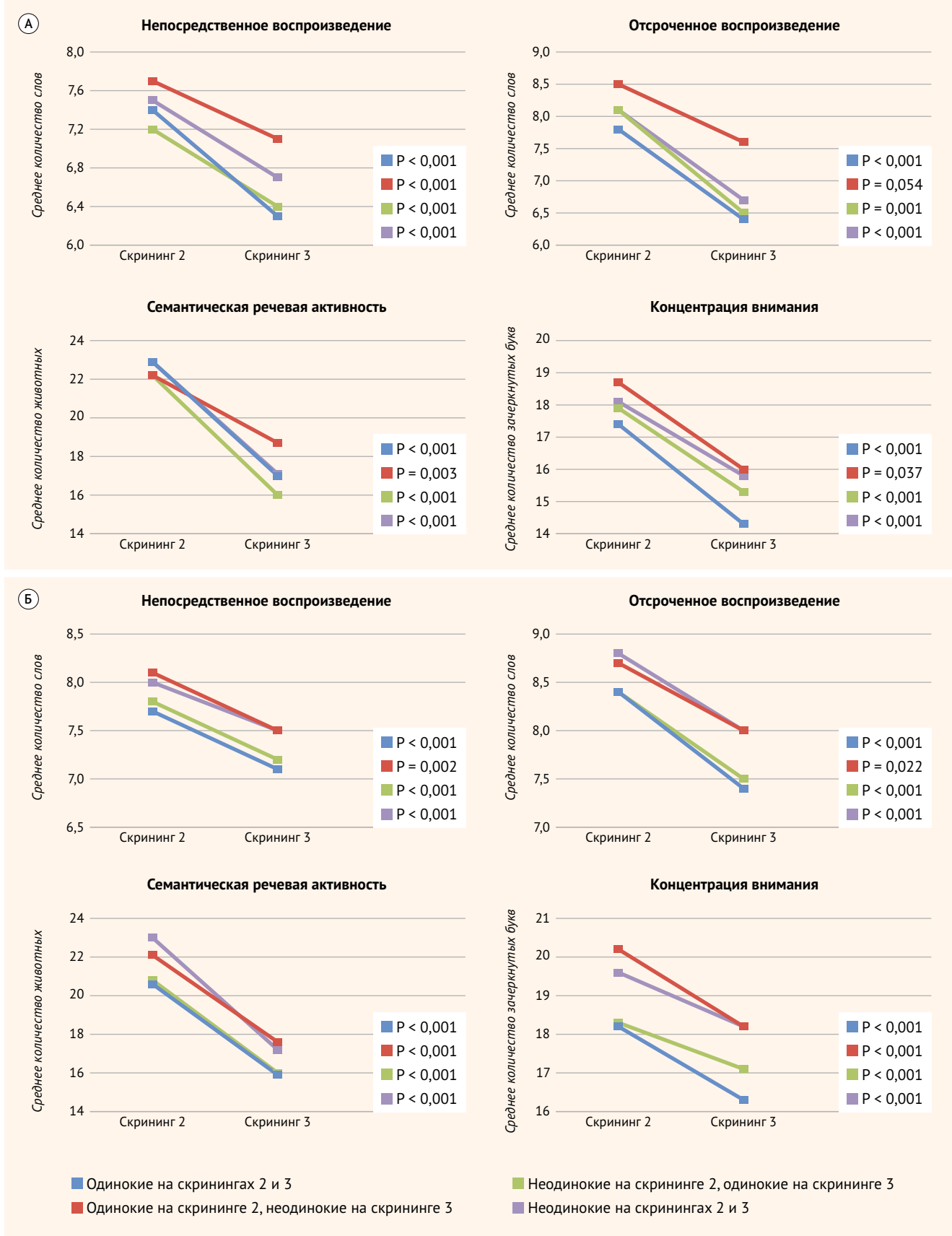
При долгосрочном наблюдении в российской популяционной выборке более выраженное абсолютное динамическое снижение исследованных доменов КФ за 9 лет выявлено у мужчин и женщин, одиноких в течение всего периода наблюдения и назвавших себя одинокими на конечном скрининге, по сравнению с неодинокими. При этом в мультивариантном анализе скорость регрес-

са в год для показателей памяти и концентрации внимания у лиц обоего пола и семантической речевой активности у мужчин не отличалась среди участников с разным семейным статусом независимо от возраста, образования, систолического артериального давления, индекса массы тела и статуса курения. Вопреки нашим ожиданиям, состоящие в браке весь период наблюдения женщины имели более высокий темп снижения семантической речевой активности по сравнению с одинокими весь период наблюдения участницами ($p = 0,007$) независимо от возраста, образования и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Похожих результатов о негативной связи брака со скоростью возрастного снижения вербальной активности в других исследованиях авторам найти не удалось. Мы предполагаем, что частично такая скорость динамики связана с более высоким исходным уровнем семантической активности у неодиноких женщин (22,6 у неодиноких против 21,6 у одиноких, $p = 0,009$).

В целом сходные с нашими результаты негативной связи одиночества и КФ и повышения риска когнитивных нарушений у одиноких и овдовевших людей по сравнению с лицами, состоявшими в браке, получены в ряде других исследований. В исследовании H. Liu et al. [21] на когорте Longitudinal National Health and Aging Trends Study (2011–2018), изучавшем риск развития когнитивных нарушений и деменции в зависимости от семейного положения в США (7508 участников в возрасте 65 лет и старше), было показано, что разведенные и овдовевшие участники имели более высокие шансы снижения показателей памяти, ориентации и исполнительской функции, а также недементных когнитивных нарушений и деменции по сравнению с женатыми лицами. Лица, не состоявшие в браке, также имели более высокие шансы на ухудшение памяти и ориентации, чем их замужние/женатые сверстники, но не различались в области исполнительской функции и вероятности возникновения недементных когнитивных нарушений или деменции. A. Sundström et al. [22] в исследовании на шведской популяции ($n = 2\,288\,489$, 50–74 года, период наблюдения 10 лет) выявили повышение риска развития деменции для всех подкатегорий не состоящих в браке лиц (овдовевшие, разведенные, холостые) по сравнению с женатыми участниками обоего пола. В исследовании the longitudinal Finland, Italy, the Netherlands Elderly (FINE), включавшем выборку из 1042 мужчин в возрасте 70–89 лет, было показано, что одинокие мужчины (потерявшие партнера, не состоявшие в браке, начавшие жить одни или жившие одни в течение 5-летнего периода) имели как минимум в 2 раза более сильное последующее снижение КФ по сравнению с мужчинами, которые были женаты или жили с партнером [23]. По данным проспективного популяционного исследования в Финляндии со средним сроком наблюдения 21 год ($n = 1449$ в возрасте 65–79 лет), участники, проживавшие с партнером в среднем возрасте 50,4 года, имели более низкую вероятность когнитивных нарушений в возрасте 65–79 лет по сравнению с одинокими лицами (холостые, разведен-

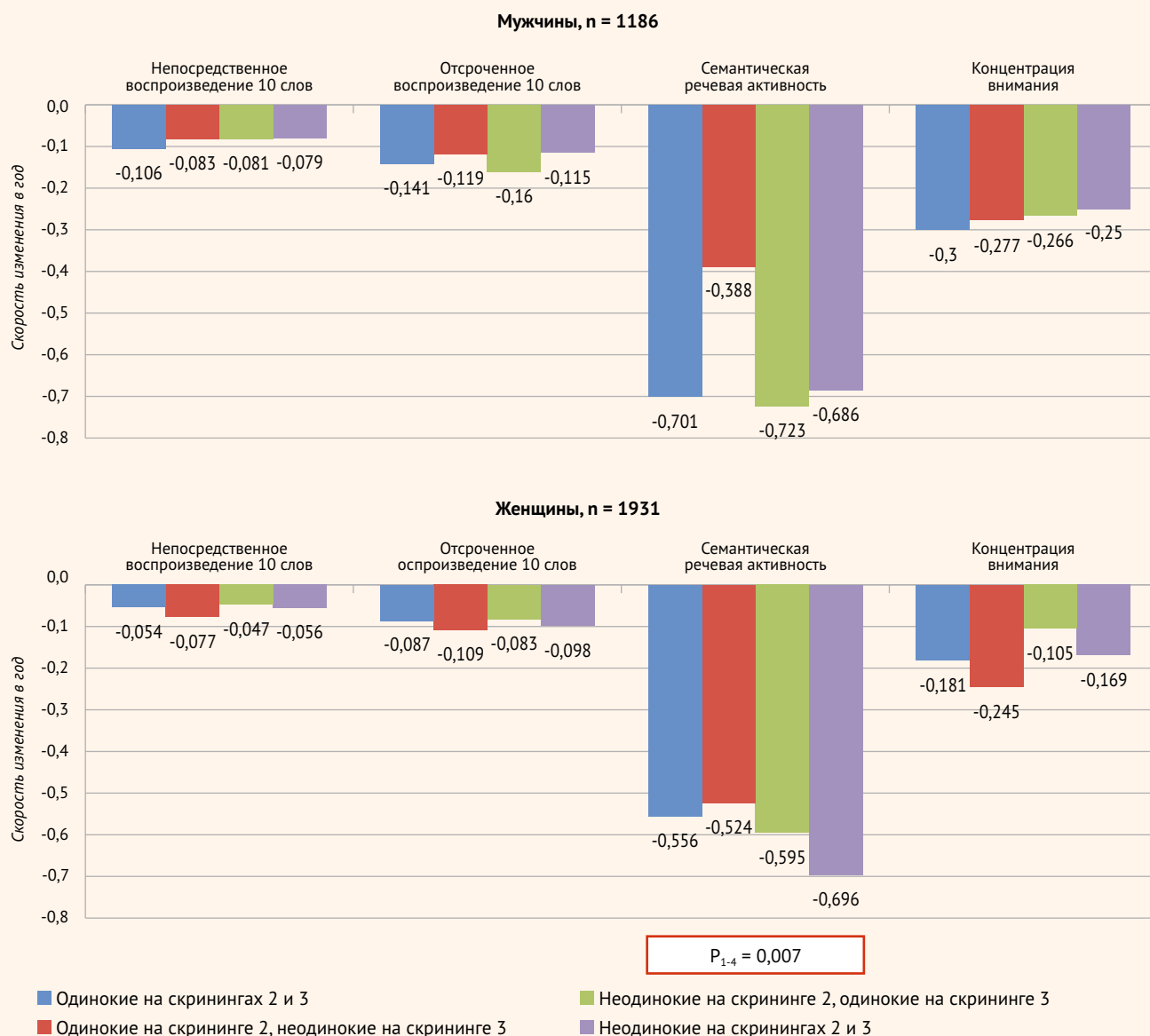
● **Рисунок 1.** Динамика показателей когнитивных функций за 9 лет наблюдения в группах с разным семейным статусом (популяционная выборка, мужчины – 1186 (а) и женщины – 1931 (б), исходный возраст 47–74 года, проспективный возраст 55–84 года)

● **Figure 1.** Dynamics of indicators of cognitive functions during the 9-year follow-up in groups with different marital status (population sample, men, n = 1186 (a) and women, n = 1931 (b), initial age 47–74 years old, prospective age 55–84 years old)



● **Рисунок 2.** Ассоциации скорости регресса показателей когнитивных функций в год* с семейным статусом (n = 3117, исходный возраст 47–74 года, проспективный возраст 55–84 года)

● **Figure 2.** Relationship between the rate of decline of cognitive indicators per year* and marital status (n = 3117, baseline age 47–74 years old, prospective age 55–84 years old)



* Оценка ассоциаций стандартизована по возрасту, уровню образования, систолическому артериальному давлению, индексу массы тела, курению.

ные или овдовевшие). Участники, овдовевшие или разведшиеся в среднем возрасте и оставшиеся таковыми при последующем наблюдении, имели в 3 раза более высокий риск развития когнитивных нарушений по сравнению с женатыми или сожительствующими [24]. Согласно результатам сингапурского долгосрочного исследования старения Singapore Longitudinal Aging Study cohort (2498 участников в возрасте 55 лет и старше), одинокие мужчины, но не женщины имели в 2,5 раза выше вероятность когнитивных нарушений по сравнению с женатыми (отношение шансов (ОШ) = 2,53, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,41–4,55) [25]. В недавнем метаанализе (15 исследований, 812 047 участников) A. Sommerlad et al. [7] пришли к выводу о повышении риска развития деменции у холостых (ОШ = 1,42; 95% ДИ: 1,07–1,90)

и овдовевших (ОШ = 1,20; 95% ДИ: 1,02–1,41) участников исследования по сравнению с женатыми лицами, но не обнаружили связи у разведенных лиц. В некоторых исследованиях изучали влияние потери супруга на КФ. J. Wörn et al. в исследовании Longitudinal Aging Study Amsterdam (n = 1269 мужчин и женщин 65 лет и старше) обнаружили временное снижение в области рассуждений у женщин на второй год после потери супруга [26]. Сходные результаты получены Н. Vidarsdottir et al. в исследовании Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study на исландской когорте из 4370 участников за 25 лет наблюдения. Риск развития деменции не увеличивался после потери супруга, хотя женщины демонстрировали временное снижение исполнительных функций после смерти партнера [27].

Настоящая работа имеет ряд ограничений. Наша выборка одиноких мужчин мала по сравнению с выборкой неодиноких мужчин, что может ограничивать статистическую мощность и повышать риск ошибки 2-го рода. Поэтому требуется проведение дополнительных исследований для уточнения половых особенностей связи семейного статуса и когнитивного функционирования. В настоящем исследовании мы не учитывали социальную активность, которая может оказывать протективное влияние на когнитивную сферу при старении [11, 28]. Однако мы проводили стандартизацию по уровню образования, которое существенно связано с социальной активностью, и маловероятно, что неучтенная социальная активность могла бы существенно изменить выявленные закономерности. Кроме того, мы не учитывали обратную причинно-следственную связь. Возможно, что изменение семейного положения в пожилом возрасте может быть обусловлено субклинически-

ми когнитивными нарушениями, связанными с длительной продромальной фазой деменции. Этот аспект интересен для изучения в специальном дизайне в отдельном анализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные на примере случайной сибирской популяционной выборки результаты указывают на потенциальное положительное влияние брака или сожительства с партнером на когнитивное здоровье в пожилом возрасте, что согласуется с гипотезой когнитивного резерва мозга. Увеличение социальной активности может быть полезным для улучшения КФ и профилактики деменции, особенно у одиноких людей.



Поступила / Received 22.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2022

Принята в печать / Accepted 17.03.2022

Список литературы / References

- Бакаев М.А., Разумникова О.М. Когнитивные резервы: префронтальная кора или информационная нагрузка? *Успехи геронтологии*. 2021;34(2):202–209. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.2.003>.
Bakaev M.A., Razumnikova O.M. Cognitive reserves: prefrontal cortex or information load? *Advances in Gerontology*. 2021;34(2):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.2.003>.
- Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V., Costafreda S.G., Huntley J., Ames D. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113): 2673–2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).
- Hilz R., Wagner M. Marital status, partnership and health behaviour: findings from the German ageing survey (DEAS). *CPoS*. 2018;43:65–69. <https://doi.org/10.12765/CPoS-2018-08>.
- Jia H., Lubetkin E.I. Life expectancy and active life expectancy by marital status among older U.S. adults: Results from the U.S. Medicare Health Outcome Survey (HOS). *SSM Popul Health*. 2020;12:100642. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2020.100642>.
- Chiu C.T. Living arrangements and disability-free life expectancy in the United States. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0211894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211894>.
- Rendall M.S., Weden M.M., Favreault M.M., Waldron H. The protective effect of marriage for survival: a review and update. *Demography*. 2011;48(2):481–506. <https://doi.org/10.1007/s13524-011-0052-5>.
- Sommerlad A., Ruegger J., Singh-Manoux A., Lewis G., Livingston G. Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(3):231–238. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316274>.
- Пак В.А., Гафарова А.В., Гафаров В.В., Гагулин И.В. Семейное положение, как категория социальной поддержки, его связь с психосоциальными факторами и ИБС. *Мир науки, культуры, образования*. 2010;(3):183–185. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15229281>.
- Pak V.A., Gafarova A.V., Gafarov V.V., Gagulin I.V. Marital status as a category of social support, its relationship with psychosocial factors and coronary artery disease. *The World of Science, Culture, Education*. 2010;(3):183–185. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15229281>.
- Kuiper J.S., Zuidersma M., Oude Voshaar R.C., Zuidema S.U., van den Heuvel E.R., Stolk R.P., Smidt N. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2015;22:39–57. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.006>.
- Su X., Huang X., Jin Y., Wan S., Han Z. The relationship of individual social activity and cognitive function of community Chinese elderly: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2149–2157. <https://doi.org/10.2147/NDT.S160036>.
- Evans I.E.M., Llewellyn D.J., Matthews F.E., Woods R.T., Brayne C., Clare L. Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0201008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201008>.
- Sommerlad A., Sabia S., Singh-Manoux A., Lewis G., Livingston G. Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *PLoS Med*. 2019;16(8):e1002862. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002862>.
- Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л., Пиотровская В.Р., Генихович Е.Л., Кириллова В.И., Шляхто Е.В. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста. *Артериальная гипертензия*. 2011;17(5):432–440. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2011-17-5-432-440>.
- Zueva I.B., Vanaeva K.I., Sanecz E.L., Piotrovskaya V.R., Genikhovich E.L., Kirillova V.I., Shlyakhto E.V. Association of cognitive function with cardiovascular risk factors in middle age individuals. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2011;17(5):432–440. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2011-17-5-432-440>.
- Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2002;(9):15–20.
- Gavrilova S.I., Kalyn Ya.B. Socio-environmental factors and the mental health of the elderly. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2002;(9):15–20. (In Russ.)
- Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A. et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006;6:255. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-255>.
- Bobak M., Richards M., Malyutina S., Kubinova R., Peasey A., Pikhart H. et al. Association between year of birth and cognitive functions in Russia and the Czech Republic: cross-sectional results of the HAPIEE study. *Neuroepidemiology*. 2009;33(3):231–239. <https://doi.org/10.1159/00029777>.
- Olaya B., Bobak M., Haro J.M., Demakakos P. Trajectories of Verbal Episodic Memory in Middle-Aged and Older Adults: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(6):1274–1281. <https://doi.org/10.1111/jgs.14789>.
- Титаренко А.В., Шишкин С.В., Шербакова Л.В., Веревкин Е.Г., Hubacek J., Bobak M., Малутина С.К. Связь динамики показателей когнитивных функций со статусом экономической активности в популяции при старении. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):27–34. <https://doi.org/10.17116/profmed20202303127>.
- Titarenko A.V., Shishkin S.V., Shcherbakova L.V., Verevkin E.G., Hubacek J., Bobak M., Malyutina S.K. The relationship between dynamics of indicators of cognitive functions and status of economic activity in population with aging. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(3):27–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20202303127>.
- Xu P.R., Wei R., Cheng B.J., Wang A.J., Li X.D., Li H.B. et al. The association of marital status with cognitive function and the role of gender in Chinese community-dwelling older adults: a cross-sectional study. *Ageing Clin Exp Res*. 2021;33(8):2273–2281. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01743-5>.
- Guaia A., Vaccaro R., Davin A., Colombo M., Vitali S.F., Polito L. et al. Influence of socio-demographic features and apolipoprotein E epsilon 4 expression on the prevalence of dementia and cognitive impairment in a population of 70–74-year olds: the InveCeAb study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(2):334–343. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.11.006>.
- Liu H., Zhang Y., Burgard S.A., Needham B.L. Marital status and cognitive impairment in the United States: evidence from the National Health and Aging Trends Study. *Ann Epidemiol*. 2019;38:28–34.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2019.08.007>.

22. Sundström A., Westerlund O., Kotylo E. Marital status and risk of dementia: a nationwide population-based prospective study from Sweden. *BMJ Open*. 2016;6(1):e008565. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008565>.
23. Van Gelder B.M., Tjhuis M., Kalmijn S., Giampaoli S., Nissinen A., Kromhout D. Marital status and living situation during a 5-year period are associated with a subsequent 10-year cognitive decline in older men: the FINE Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2006;61(4):P213–219. <https://doi.org/10.1093/geronb/61.4.p213>.
24. Håkansson K., Rovio S., Helkala E.L., Vilks A.R., Winblad B., Soininen H. et al. Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *BMJ*. 2009;339:b2462. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2462>.
25. Feng L., Ng X.T., Yap P., Li J., Lee T.S., Håkansson K. et al. Marital Status and Cognitive Impairment among Community-Dwelling Chinese Older Adults: The Role of Gender and Social Engagement. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014;4(3):375–384. <https://doi.org/10.1159/000358584>.
26. Wörn J., Comijs H., Aartsen M. Spousal Loss and Change in Cognitive Functioning: An Examination of Temporal Patterns and Gender Differences. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020;75(1):195–206. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby104>.
27. Vidarsdottir H., Fang F., Chang M., Aspelund T., Fall K., Jonsdottir M.K. et al. Spousal loss and cognitive function in later life: a 25-year follow-up in the AGES-Reykjavik study. *Am J Epidemiol*. 2014;179(6):674–683. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt321>.
28. Nie Y., Richards M., Kubinova R., Titarenko A., Malyutina S., Kozela M. et al. Social networks and cognitive function in older adults: findings from the HAPIEE study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):570. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02531-0>.

Информация об авторах:

Титаренко Анастасия Викторовна, аспирант, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, Б. Богаткова, д. 175/1; SPIN-код: 9541-2533; <https://orcid.org/0000-0002-2631-8485>; titav@inbox.ru

Шишкин Сергей Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, Б. Богаткова, д. 175/1; <https://orcid.org/0000-0002-0511-1290>; shishkin.s@ngs.ru

Щербак Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, Б. Богаткова, д. 175/1; <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>; 9584792@mail.ru

Веревкин Евгений Георгиевич, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, Б. Богаткова, д. 175/1; <https://orcid.org/0000-0003-2877-1846>; ewer@ngs.ru

Hubacek Jaroslav Alois, доктор философии, Центр экспериментальной медицины, Институт клинической и экспериментальной медицины; 14021, Чешская Республика Прага, ул. Виденска, д. 1958/9; <https://orcid.org/0000-0001-6537-1353>

Bobak Martin, доктор философии, профессор, Институт эпидемиологии и здравоохранения, Университетский Колледж Лондона; Великобритания, Лондон, Торрингтон Плейс 1–19, WC1E 6BT; <https://orcid.org/0000-0002-2633-6851>; m.bobak@ucl.ac.uk

Малютин Софья Константиновна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, Б. Богаткова, д. 175/1; <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>; smalyutina@hotmail.com

Information about the authors:

Anastasiia V. Titarenko, Postgraduate Student, Researcher of the Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2631-8485>; titav@inbox.ru

Sergei V. Shishkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0511-1290>; shishkin.s@ngs.ru

Liliya V. Shcherbakova, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>; 9584792@mail.ru

Eugeniy G. Verevkin, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2877-1846>; ewer@ngs.ru

Jaroslav Alois Hubacek, PhD, Center for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine; 1958/9, Vídeňská St., Prague, 14021, Czech Republic; <https://orcid.org/0000-0001-6537-1353>

Martin Bobak, PhD, Professor, Institute of Epidemiology and Public Health, University College London; Torrington Place, 1–19, WC1E 6BT, London, UK; <https://orcid.org/0000-0002-2633-6851>; m.bobak@ucl.ac.uk

Sofia K. Malyutina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, B. Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>; smalyutina@hotmail.com

Суставная патология при скелетно-мышечной поясничной боли: диалог невролога и ревматолога

Скелетно-мышечная (неспецифическая) поясничная боль (люмбалгия), часто с распространением в ногу (люмбоишиалгия), – одна из наиболее распространенных причин обращений за консультацией к врачу и временной инвалидности населения. Во многих случаях развитие боли связано с поражением поясничных фасеточных суставов (ФС) и крестцово-подвздошного сочленения (КПС). Какие причины, клинические особенности и диагностика поясничных болей, вызванных поражением ФС и КПС? Какой должна быть врачебная тактика при поясничных болях, вызванных поражением ФС и КПС? Какова реальная практика лечения таких пациентов? Проблему ведения пациентов с поясничной скелетно-мышечной болью обсуждают ведущие эксперты:

Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., врач-невролог, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет);

Каратеев Андрей Евгеньевич – д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой.

Joint pathology in musculoskeletal lumbar pain: a dialogue between a neurologist and a rheumatologist

Skeletal-muscular (nonspecific) lumbar pain (lumbodinia), often with spread to the leg (lumboisialgia), is one of the most common causes of consultations with a physician and temporary disability in the population. In many cases, the development of pain is associated with lesions of the lumbar facet joints (LFJ) and sacroiliac joint (SI). What are the causes, clinical features, and diagnosis of lumbar pain caused by lesions of the LFJ and SI? What should be the medical tactics for lumbar pain caused by LFJ and SI lesions? What is the actual practice of treating such patients? Leading experts discuss the problem of managing patients with lumbar musculoskeletal pain:

Parfenov Vladimir Anatolievich – Dr. Sci. (Med.), Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, First Moscow State Medical University (Sechenov University);

Karateev Andrey Evgenyevich – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Clinical Polymorphism of Musculoskeletal Diseases, Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Каковы основные причины возникновения поясничных болей?

Парфенов В.А.: Поясничная боль наиболее часто имеет скелетно-мышечную (неспецифическую) причину, значительно реже она вызвана дискогенной радикулопатией, поясничным стенозом или специфическим заболеванием: переломом позвонков, опухолью, инфекционным поражением [1–3]. Скелетно-мышечная поясничная боль может быть следствием поражения мышц и связок, межпозвоночного диска, фасеточных суставов (ФС) и крестцово-подвздошного сочленения (КПС), а также сочетания этих причин. Скелетно-мышечная боль нередко может сочетаться с классической ревматологической патологией в виде остеоартрита коленного или тазобедренного суставов, что требует обязательного участия ревматолога при ведении пациента.

Каратеев А.Е.: В случае обращения к ревматологу пациента с хронической болью в спине принципиально важно исключить в качестве ее причины заболевание

из группы спондилоартритов (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, спондилоартрит при воспалительных заболеваниях кишки и др.). Для данной патологии характерна боль воспалительного характера, соответствующая критериям ASAS (The Assessment of Spondyloarthritis International Society): она возникает у лиц до 40 лет, развивается постепенно, сопровождается улучшением после физических упражнений и отсутствием улучшения после отдыха, также возможна ночная боль [4]. Появление такой боли, в особенности в сочетании с признаками сакроилеита (по данным МРТ), поражением периферических суставов, энтезитами и изменениями кожи, позволяет заподозрить спондилоартрит [5]. Частым заболеванием, вызывающим хроническую боль в спине, является остеоартрит суставов позвоночника – фасеточных и крестцово-подвздошных. Эти суставы относятся к числу «нагрузочных», испытывают серьезный механический стресс и могут поражаться столь же часто, как коленные и тазобедренные [6, 7].

Реально ли установить анатомическую причину скелетно-мышечной (неспецифической) поясничной боли?

Парфенов В.А.: При использовании специализированного клинического обследования, включающего опрос, соматическое, неврологическое и мануальное обследования, во многих случаях удается определить вероятную анатомическую причину скелетно-мышечной поясничной боли [8]. При поражении КПС боль часто локализуется в области проекции сустава: непосредственно книзу от задней верхней подвздошной ости (зона Фортина) [9]. Характерно распространение боли на область ягодиц или на нижнюю поясничную область [10]. При поражении КПС наблюдаются положительные тесты Патрика, Гаенслена, давления на КПС, дистракционный и компрессионный тесты, что позволяет с высокой вероятностью предположить поражение КПС как причину люмбагии или люмбоишалгии.

Боли, вызванные поражением ФС, часто отмечаются утром после пробуждения, они могут усиливаться при разгибании и вращении в различных отделах позвоночника, при пальпации области ФС [11, 12]. Для поражения поясничных ФС характерно наличие у пациента более 60 баллов по шкале фасеточной боли, положительного теста Кемпа, локальной болезненности в проекции ФС, распространение поясничной боли в ягодичную область и/или бедро, что также позволяет предположить поражение ФС как причину люмбагии или люмбоишалгии.

КТ и МРТ малоинформативны для подтверждения поражения ФС и КПС – они позволяют исключить другие возможные причины боли в спине. Признаки поражения ФС отмечаются у большинства (89%) людей в возрасте 60–69 лет, при этом часто не сопровождаются болью в спине [11]. Подтверждением патологии поясничных ФС или КПС в качестве причины боли служит ее исчезновение или существенное уменьшение на 50% и более после введения в область КПС или ФС растворов местных анестетиков под рентгенологическим или ультразвуковым контролем [13, 14]. Такие диагностические процедуры обычно проводятся, если при хронической люмбагии или люмбоишалгии нет эффекта от консервативной терапии и планируются местные лекарственные («блокады») или микрохирургические воздействия (радиочастотная денервация) на ФС и/или КПС.

Каратеев А.Е.: Если речь идет о хронической боли, то врач должен быть нацелен на диагностику определенной причины ее появления. Здесь следует рассматривать 2 основные области терапевтического интереса. Первая причина «анатомическая», т. е. та морфологическая основа патологического процесса, определяющая активацию ноцицепторов и поддерживающая постоянную болевую афферентацию. Можно рассматривать здесь патологию суставов (ФС, КПС), энтезопатию (передняя и задняя продольные связки, желтая, межостистые и межпоперечные связки и др.) или поражение паравертебральных мышц. К сожалению, клинические тесты (тесты Кемпа, FABER (Flexion, Abduction and External Rotation)) позволяют лишь предположить источник боли. Четкое подтверждение роли той или иной периферической структуры в раз-

витии болевого синдрома дает прецизионное введение местного анестетика. Так, немедленное снижение боли на >75% при инъекциях лидокаина или бупивакаина в ФС или КПС позволяет подтвердить роль их поражения в развитии хронической боли в спине [15, 16].

Вторая область диагностического поиска – определение изменений восприятия боли как причины ее хронизации. Речь идет о ноципластических процессах, приводящих к развитию центральной сенситизации и психоэмоциональных нарушений. Для диагностики этой «составляющей» используют различные опросники (CSI (Central sensitization inventory), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) и др.), тщательный опрос и осмотр пациента для выявления гипералгезии, распространенной боли, депрессии и тревоги [17, 18].

Следует ли у пациента с острой скелетно-мышечной болью выявлять конкретные причины боли?

Парфенов В.А.: Скелетно-мышечная поясничная боль имеет благоприятный прогноз, в большинстве случаев она проходит в течение 10–14 дней при адекватном лечении [1, 19]. Основная задача врача – исключить специфическую причину боли, если при этом обнаруживается патология коленного или тазобедренного суставов, то должна быть показана консультация ревматолога. В реальной клинической практике установление анатомической причины развития боли не рекомендуется, поскольку это требует участия подготовленных специалистов. Также не доказано, что точное определение источника скелетно-мышечной поясничной боли улучшает течение и исход заболевания.

Каратеев А.Е.: Заниматься поиском причины острой боли в нижней части спины в целом нецелесообразно: это не повлияет на результаты лечения. Если врач, занимающийся ведением пациента с острой болью в спине, убежден в ее «неспецифичности», т. е. определил отсутствие «красных флажков» (симптомы, указывающие на наличие серьезной, угрожающей жизни патологии), то он должен немедленно назначить обезболивающую терапию. Преимущества такой тактики подтверждает метаанализ 6 исследований (n = 1 804), где оценивался результат лечения пациентов с острой/подострой болью в спине, которым проводилась/не проводилась нейровизуализация (рентгенография, МРТ, КТ). Не было выявлено значимого различия в результатах лечения (уровень боли, нарушение функции), основанных на нейровизуализации или только на рутинном осмотре через 3 и 12 мес. наблюдения [20].

Целесообразно ли выявление анатомической причины хронической скелетно-мышечной боли?

Парфенов В.А.: В настоящее время эксперты разных стран при ведении пациента с хронической неспецифической болью в спине рекомендуют выявлять социальные и психологические факторы боли, при этом не отмечается целесообразность поиска анатомических причин боли [1, 19, 21]. Широко используются диагностические блокады с местными анестетиками у тех пациентов, у которых

нет эффекта от консервативной терапии. В таких случаях если введение анестетиков в область ФС или КПС приводит к исчезновению или существенному снижению боли (на 50% и более), выполняется введение анестетиков и кортикостероидов в область ФС и КПС [13, 14], а также микрохирургические методы денервации, преимущественно радиочастотная денервация [22]. Эти методы терапии обычно уменьшают боль и улучшают функциональное состояние пациента, однако нет убедительных доказательств, что они имеют преимущество перед рекомендуемой экспертами тактикой, включающей применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), кинезитерапию, психологические и другие консервативные методы лечения [19, 21].

Возможно, что выявление конкретной суставной или мышечной причины боли оказывает положительный эффект на пациента, которому была проведена МРТ, в результате чего были выявлены грыжи диска. Значительная часть пациентов с хронической болью в спине выполняют МРТ поясничного отдела, при этом обычно обнаруживаются грыжи дисков, с которыми пациенты и связывают наличие болей, при этом у них формируется неблагоприятный плохой прогноз о течении заболевания, они считают опасной физическую активность и лечебные упражнения из-за возможности увеличения размеров грыжи диска. Информирование пациента о наличии у него патологии суставов и мышц способно сформировать более благоприятный прогноз заболевания, обосновать целесообразность регулярных лечебных упражнений.

Каратеев А.Е.: Как было отмечено выше, диагностика анатомической причины хронической боли в спине – принципиально важный элемент ведения пациента с данной патологией, поскольку определение четкого источника болевых ощущений позволяет эффективно применять методы локальной терапии. Например, если диагностическое введение местного анестетика позволило установить в качестве причины боли в спине поражение конкретных ФС, это может стать обоснованием проведения радиочастотной денервации, которая может обеспечить выраженный и стойкий клинический эффект [23].

Что является причиной появления боли при поражении фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сочленения?

Парфенов В.А.: Дегенеративно-дистрофические изменения, травмы и воспалительные процессы (артрит) служат причиной поражения межпозвоночных поясничных ФС (дугоотростчатые суставы), около 15–40% всех случаев поясничной боли связывается с поражением ФС [12, 24]. В развитии патогенетических механизмов боли вследствие поражения поясничных ФС также обсуждаются растяжение капсулы сустава, ущемление складок синовиальной оболочки (менискоидов) между суставными поверхностями, компрессия спинномозгового корешка, увеличенные в размерах части сустава [25]. Повышение массы тела увеличивает риск поражения ФС, при повышении индекса массы тела (ИМТ) с 25 до 30 риск возрастает в 3 раза, при повышении ИМТ с 30 до 35 – в 5 раз [26].

Дегенеративные и воспалительные процессы, локализованные в местах прикрепления околосуставных тканей (сухожилия, связки, фасции, суставная сумка) к кости могут быть причиной поражения КПС. Патология КПС составляет 10–30% всех случаев хронической люмбалгии и люмбаишиалгии [27]. В клинической практике используется термин «дисфункция КПС», который объединяет различные неспецифические источники боли после исключения опухоли, перелома или инфекционного поражения [28]. В качестве факторов риска поражения КПС выделяют травмы, длительное статическое напряжение, пожилой и старческий возраст, асимметрию длины ног, аномалию строения сустава, беременность, перенесенные операции на позвоночнике (особенно спондилодез) [27].

Каратеев А.Е.: В настоящее время хорошо изучен патогенез боли при остеоартрите: механизм ее развития является общим вне зависимости от локализации патологии. Основная причина прогрессирования остеоартрита – это хроническое низкоинтенсивное воспаление, возникающее в ответ на механический стресс и приводящее к разрушению высокодифференцированных клеток и межклеточного матрикса сустава. Реакция клеток врожденного иммунитета (принципиальную роль здесь играют макрофаги) приводит к гиперпродукции цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα и др.), хемокинов и медиаторов воспаления, активации агрессивных металлопротеиназ. Эти субстанции вызывают возбуждение и сенсибилизацию ноцицепторов. Повреждение хряща, субхондральной кости и элементов связочного аппарата сопровождается фиброзом, неоангиогенезом и гетеротопической оссификацией – дегенеративными процессами, усиливающими механический стресс и снижающими болевой порог [29, 30].

В Российской Федерации у пациентов с поясничной болью в качестве диагноза часто устанавливается остеохондроз. Есть ли для этого основания?

Парфенов В.А.: К сожалению, в РФ почти в половине случаев обращения к врачу с болью в спине в качестве диагноза устанавливается остеохондроз. Врачи подразумевают под этим термином дегенеративно-дистрофические изменения, которые обнаруживаются в позвоночнике, не выделяя поражение ФС и КПС, миофасциальный синдром. Важно отметить, что остеохондроз представляет собой естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника и наблюдается в разной степени у всех людей, существенно нарастая с возрастом. При этом не найдено существенной связи между выраженностью остеохондроза и появлением, тяжестью и продолжительностью боли в спине. Причины поясничной боли (поражение ФС и КПС, грыжа диска, поясничный стеноз, миофасциальный синдром) не должны заменяться термином «остеохондроз позвоночника». В клинической практике обоснована диагностика скелетно-мышечной (неспецифической) боли без конкретизации ее причины.

Каратеев А.Е.: Остеохондроз – исторический диагноз, который неоправданно широко применялся в РФ для определения патологии, приводящей к появлению боли в спине. Этот диагноз не отражает патогенетической

основы изменений позвоночника и скорее «уводит» врача от точной диагностики пораженных структур. Любопытно отметить, что в англоязычной литературе термином «остеохондроз» обозначают процессы, связанные с остеохондропатией (синдром Осгуда-Шлаттера, болезнь Кенига, болезнь Легга-Кальве-Пертеса и др.). Сегодня необходимо стремиться к более точным и понятным диагнозам при хронической боли в спине: выявлению остеоартрита ФС, КПС, изменений тела позвонков по типу остеоита (Modic I) и др.

Для облегчения скелетно-мышечной боли часто используются нестероидные противовоспалительные средства. Какие рекомендации существуют по их применению?

Парфенов В.А.: Для прекращения или ослабления скелетно-мышечной поясничной боли эффективны НПВС, которые назначают в минимальной терапевтической дозе и на короткий срок. Их преимущество в сравнении с плацебо было доказано в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [31]. Важно отметить, что у многих пациентов наблюдается положительный эффект после приема определенных НПВС, поэтому если нет эффекта от одного препарата, целесообразно назначить другой.

Каратеев А.Е.: НПВС были и остаются основными средствами для контроля острой и хронической скелетно-мышечной боли, причем при самых разных заболеваниях. НПВС удобны, эффективны и доступны по цене. Но нельзя забывать, что использование этих препаратов может приводить к серьезным осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и почек. Поэтому выбор конкретного НПВС для лечения боли в спине должен опираться на критерии безопасности: перед их назначением врач должен оценить наличие коморбидной патологии и факторы риска возможных осложнений. В этом могут помочь российские Клинические рекомендации «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов», опубликованные в 2018 г.

В реальной клинической практике часто используется мелоксикам (Мовалис). Каков Ваш собственный клинический опыт применения Мовалиса у пациентов с болями в спине?

Парфенов В.А.: Под нашим наблюдением находилось 210 пациентов (127 женщин и 83 мужчины с острой и подострой болью в спине, средний возраст – 48 лет). Применялись 2 схемы терапии: прием Мовалиса внутрь по 7,5–15 мг в сутки или в виде 3–5 инъекций с последующим переходом на прием Мовалиса внутрь [32]. В результате проведенного лечения у всех пациентов уменьшилась или полностью регрессировала боль в спине, а также значительно возросла или полностью нормализовалась повседневная активность. Сравнение 2 схем применения Мовалиса показало, что они существенно не отличаются по своей эффективности, однако при внутримышечном введении препарата отмечался более быстрый положительный эффект. Важно отметить, что при выборе схемы лечения следует учитывать и предпочтения

пациента, а при их отсутствии целесообразно рекомендовать препараты внутрь, что снижает риск осложнений от инъекционного введения препарата. В наблюдаемой группе пациентов нежелательные явления при лечении Мовалисом возникали редко (1,3% всех случаев), они проявлялись преимущественно неприятными ощущениями в виде болей в животе и вздутием живота, проходили в течение недели и не требовали отмены лечения.

Каратеев А.Е.: Эффективность и безопасность мелоксикама (Мовалис) при боли в спине демонстрирует, в частности, российское исследование КАРАМБОЛЬ (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии). В ходе этой работы мелоксикам (Мовалис) был использован у 2 078 пациентов с острой болью в спине. На фоне терапии этим препаратом (86,1% пациентов в течение первых 3 дней получали препарат в виде в/м инъекций) отмечалось выраженное уменьшение боли и улучшение общего самочувствия: через 2 нед. боль была полностью купирована у 75,2% пациентов, при этом 83,7% участников исследования оценили результат лечения как хороший или превосходный. Нежелательные реакции, в основном диспепсия, отмечались лишь у 4,6% пациентов [33].

Можно ли избежать повторения боли в спине?

Парфенов В.А.: Поражение ФС часто возникает при чрезмерном разгибании или сочетании разгибания с вращением особенно в шейном отделе позвоночника, поэтому пациент должен быть информирован об избегании таких движений. В целом для профилактики болей в спине ведущее значение имеют избегание чрезмерных статических и физических нагрузок, регулярные занятия лечебной гимнастикой, плавание, пешие прогулки. Важно предоставить пациенту наглядную информацию об опасных и нежелательных позах и нагрузках. Ведущее значение при занятиях лечебной гимнастикой имеет их регулярность, а наблюдение специалиста позволит постепенно увеличить объем нагрузок и избегать упражнений, которые могут вызвать появление боли. К сожалению, при занятиях фитнесом это часто не учитывается, поэтому вместо пользы от занятий возможно появление или усиление боли в спине.

Каратеев А.Е.: Обучение навыкам безопасных движений и самопомощи – важнейший элемент ведения пациентов, перенесших эпизод острой боли в спине. Следует объяснять больным, как избегать чрезмерного напряжения мышц и связочного аппарата позвоночника при повседневных нагрузках. Пациенты должны сохранять высокую физическую активность, поддерживать хороший мышечный тонус, заниматься лечебной физкультурой. Но требуются осторожность и аккуратность, поэтому занятия следует проводить в специальных группах под руководством опытного инструктора, еще лучше реабилитолога. Это особенно важно для лиц старших возрастных групп. Пациенты также должны иметь навыки самостоятельного устранения боли в самом начале обострения, используя безопасные безрецептурные анальгетики (парацетамол, низкие дозы НПВС) и локальные формы.

Какие наиболее распространенные ошибки при ведении пациента с поясничной болью?

Парфенов В.А.: Пациенты не получают от врача информацию о благоприятном прогнозе скелетно-мышечной поясничной боли, целесообразности сохранения физической, профессиональной и бытовой активности, избегать длительного постельного режима. Не используются в полной мере эффективные методы лечения и профилактики поясничной боли, особенно лечебные упражнения и психологические методы терапии.

Каратеев А.Е.: Ошибок много. Одна из наиболее неприятных – применение парентеральных глюкокортикоидов (в/м, в/в, в виде «паравертебральных блокад») при острой неспецифической боли в спине. Такой метод

лечения не оправдан из-за отсутствия доказательной базы (клинические исследования не подтверждают его эффективность) и риска серьезных осложнений.

Мы предлагаем всем врачам ознакомиться с Клиническими рекомендациями Российского межрегионального общества по изучению боли «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины», опубликованными в 2021 г. [34]. Этот документ представляет собой консолидированное мнение ведущих экспертов и будет весьма полезен при определении стратегии и тактики ведения пациентов в реальной клинической практике.



Поступила / Received 23.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2022

Принята в печать / Accepted 17.06.2022

Список литературы / References

- National Guideline Centre (UK). Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27929617/>.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
- Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Golovacheva V.A. et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. (In Russ.) 2018;10(2):4–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>.
- Urits I., Burshtein A., Sharma M., Testa L., Gold P.A., Orhurhu V. et al. Low back pain, a comprehensive review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(3):23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>.
- Sieper J., van der Heijde D., Landewé R., Brandt J., Burgos-Vagas R., Collantes-Estevez E. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784–788. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.101501>.
- Насонов Е.Л. (ред.) *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с.
- Nasonov E.L. (ed.) *Russian clinical guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russ.)
- Gellhorn A.C., Katz J.N., Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(4):216–224. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.199>.
- Rustenburger C.M.E., Emanuel K.S., Peeters M., Lems W.F., Vergroesen P.-P.A., Smit T.H. Osteoarthritis and intervertebral disc degeneration: Quite different, quite similar. *JOR Spine*. 2018;1(4):e1033. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1033>.
- Petersen T., Laslett M., Juhl C. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):188. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1549-6>.
- Fortin J.D., Dwyer A.P., West S., Pier J. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection/arthrography technique. Part I: asymptomatic volunteers. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994;19(13):1475–1482. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7939978/>.
- Szadek K.M., van der Wurff P., van Tulder M.W., Zuurmond W.W., Perez R.S. Diagnostic validity of criteria for sacroiliac joint pain: a systematic review. *J Pain*. 2009;10(4):354–368. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.09.014>.
- Kalichman L., Hunter D.J. Lumbar facet joint osteoarthritis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37(2):69–80. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.01.007>.
- Maas E.T., Juch J.N.S., Ostelo R.W.J.G., Groeneweg J.G., Kallewaard J.W., Koes B.W. et al. Systematic review of patient history and physical examination to diagnose chronic low back pain originating from the facet joints. *Eur J Pain*. 2017;21(3):403–414. <https://doi.org/10.1002/ejp.963>.
- Manchikanti L., Kaye A.D., Boswell M.V., Bakshi S., Gharibo C.G., Grami V. et al. A systematic review and best evidence synthesis of the effectiveness of therapeutic facet joint interventions in managing chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2015;18(4):E535–E582. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218948/>.
- Manchikanti L., Kaye A.D., Soin A., Albers S.L., Beall D., Latchaw R. et al. Comprehensive evidence-based guidelines for facet joint interventions in the management of chronic spinal pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines Facet Joint Interventions 2020 Guidelines. *Pain Physician*. 2020;23(3S):S1–S127. <https://doi.org/10.36076/ppj.2020.23/S1>.
- Manchikanti L., Boswell M.V., Singh V., Pampati V., Damron K.S., Beyer C.D. Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004;5:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-5-15>.
- Simopoulos T.T., Manchikanti L., Gupta S., Aydin S.M., Kim C.H., Solanki D. et al. Systematic review of the diagnostic accuracy and therapeutic effectiveness of sacroiliac joint interventions. *Pain Physician*. 2015;18(5):E713–E756. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431129/>.
- Pinheiro M.B., Ferreira M.L., Refshauge K., Maher C.G., Ordoñana J.R., Andrade T.B. et al. Symptoms of depression as a prognostic factor for low back pain: a systematic review. *Spine J*. 2016;16(1):105–116. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.10.037>.
- Schutterm I., Timmerman H., Petersen K.K., McPhee M.E., Arendt-Nielsen L., Reneman M.F., Wolff A.P. The definition, assessment, and prevalence of (human assumed) central sensitisation in patients with chronic low back pain: A systematic review. *J Clin Med*. 2021;10(24):5931. <https://doi.org/10.3390/jcm10245931>.
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A., Denberg T.D., Barry M.J. et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
- Chou R., Fu R., Carrino J.A., Deyo R.A. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9662):463–472. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60172-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60172-0).
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2S):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16>.
- Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2019;11(2S):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16>.
- Fari G., de Sire A., Fallea C., Albano M., Grossi G., Bettoni E. et al. Efficacy of radiofrequency as therapy and diagnostic support in the management of musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):600. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030600>.
- Gill B., Cheney C., Clements N., Przybysz A.G., McCormick Z.L., Conger A. Radiofrequency ablation of zygapophyseal joint pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2022;33(2):233–249. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2022.01.001>.
- Hooten W.M., Cohen S.P. Evaluation and treatment of low back pain: A clinically focused review for primary care specialists. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1699–1718. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.009>.
- Bykowski J.L., Wong W.H. Role of facet joints in spine pain and image-guided treatment: A review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(8):1419–1426. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2696>.

26. Suri P., Katz J.N., Rainville J., Kalichman L., Guermazi A., Hunter D.J. Vascular disease is associated with facet joint osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(9):1127–1132. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.06.012>.
27. Cohen S.P., Chen Y., Neufeld N.J. Sacroiliac joint pain: A comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Exp Rev Neurother*. 2013;13(1):99–116. <https://doi.org/10.1586/ern.12.148>.
28. Poley R.E., Borchers J. Sacroiliac joint dysfunction: evaluation and treatment. *Phys Sportsmed*. 2008;36(1):42–49. <https://doi.org/10.3810/psm.2008.12.10>.
29. Terkawi M.A., Ebata T., Yokota S., Takahashi D., Endo T., Matsumae G. et al. Low-grade inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: cellular and molecular mechanisms and strategies for future therapeutic intervention. *Biomedicines*. 2022;10(5):1109. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051109>.
30. Wood M.J., Miller R.E., Malfait A.-M. The genesis of pain in osteoarthritis: inflammation as a mediator of osteoarthritis pain. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(2):221–238. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.11.013>.
31. Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–590. <https://doi.org/10.2147/JPR.S6775>.
32. Парфенов В.А., Калимеева Е.Ю., Герасимова О.Н. Ведение пациентов с острой болью в спине в настоящее время и 10 лет назад. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):66–71. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-66-71>.
Parfenov V.A., Kalimeeva E.Yu., Gerasimova O.N. Management of patients with acute back pain now and 10 years ago. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2019;11(1):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-66-71>.
33. Каратеев А.Е., Лиля А.М., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Лумбалгии). *Современная ревматология*. 2019;13(2):31–37. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-31-37>.
Karateev A.E., Lila A.M., Pogosheva E.Yu., Filatova E.S., Amirdzhanova V.N. Factors influencing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. The results of the multicenter observational «CARAMBOL» (Clinical Analysis of Results of Analgesia by Meloxicam and its Safety in Acute Lumbodinia) study. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;13(2):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-31-37>.
34. Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., Ачкасов Е.Е., Баранцевич Е.Р., Барулин А.Е., Бахтадзе М.А. и др. *Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины: клинические рекомендации*. М.: РОИБ; 2021. 47 с. Режим доступа: https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf.
Amelin A.V., Akhmadeeva L.R., Achkasov E.E., Barantsevich E.R., Barulin A.E., Bakhtadze M.A. et al. *Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back: clinical guidelines*. Moscow: Russian Association for the Study of Pain; 2021. 47 p. (In Russ.) Available at: https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%91%D0%A1_%D0%A0%D0%9E%D0%98%D0%91_2020.pdf.

Кильский опросник для выявления рисков формирования хронической боли в спине: лингвистическая адаптация русскоязычной версии

М.А. Бахтадзе^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>, bmaksb@gmail.com

О.Н. Воскресенская³, <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>, vos-olga@yandex.ru

Д.Е. Прохоров³, <https://orcid.org/0000-0001-7149-726X>, dm_prokhorov@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Оригинальный англоязычный опросник для выявления рисков формирования хронической боли в спине The Keele STarT Back Screening Tool (Кильский опросник) был разработан в 2007 г. и адаптирован к применению на многих языках. В статье описана лингвистическая адаптация русскоязычной версии указанного опросника, которая проводилась в соответствие с общепринятыми правилами.

Цель. Провести лингвистическую адаптацию опросника The Keele STarT Back Screening Tool.

Материалы и методы. Лингвистическая адаптация проводилась в 5 этапов: 1) прямой перевод тремя переводчиками; 2) выработка одной версии прямого перевода; 3) обратный перевод двумя носителями английского языка; 4) выработка одной обратной версии и ее обсуждение комитетом экспертов; 5) предварительное тестирование русскоязычной версии в группе 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 28 до 84 лет (средний возраст – 61,3 ± 8,7 лет) с острой болью в спине, которые в период с апреля по июнь 2022 г. находились на амбулаторном или стационарном лечении в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета по поводу неспецифической боли в спине (n = 21) и радикулопатии (n = 9).

Результаты и обсуждение. Все пациенты сообщили, что формулировка пунктов опросника была понятной и не вызвала дополнительных вопросов. Время ответов на вопросы составляло от 30 сек до 2 мин 20 сек (в среднем – 1 мин 18 сек). Адаптированная русскоязычная версия опросника The Keele STarT Back Screening Tool для выявления рисков формирования хронической боли в спине не вызвала замечаний пациентов и экспертов.

Заключение. Данная версия Кильского опросника может быть использована для оценки ее психометрических свойств.

Ключевые слова: острая боль в спине, опросник для выявления рисков хронизации боли в спине, лингвистическая адаптация, хроническая боль в спине, русскоязычная версия опросника

Для цитирования: Бахтадзе М.А., Воскресенская О.Н., Прохоров Д.Е. Кильский опросник для выявления рисков формирования хронической боли в спине: лингвистическая адаптация русскоязычной версии. *Медицинский совет.* 2022;16(11):42–47. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-42-47>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Keele STarT Back Screening Tool Questionnaire: linguistic adaptation of the Russian language version

Maxim A. Bakhtadze^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>, bmaksb@gmail.com

Olga N. Voskresenskaya³, <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>, vos-olga@yandex.ru

Dmitry E. Prokhorov³, <https://orcid.org/0000-0001-7149-726X>, dm_prokhorov@mail.ru

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. The original English-language questionnaire for identifying the risks of developing chronic back pain The Keele STarT Back Screening Tool was developed in 2007 and adapted for use in many languages. The article describes the linguistic adaptation of the Russian version of the questionnaire The Keele STarT Back Screening Tool conducted in accordance with generally accepted rules.

Aim. Linguistic adaptation of the Russian-language version of The Keele STarT Back Screening Tool.

Materials and methods. Linguistic adaptation was carried out in five stages: 1) direct translation by three translators; 2) development of one version of direct translation; 3) reverse translation by two native English speakers; 4) development of one reverse

version and its discussion by a committee of experts; 5) preliminary testing of the Russian version in a group of 30 patients (10 men and 20 women) aged from 28 to 84 years (average age 61.3 ± 8.7 years) with acute back pain, who in the period of April-June 2022 were on outpatient or inpatient treatment at the Clinic of Nervous Diseases of Sechenov University for nonspecific back pain ($n = 21$) and radiculopathy ($n = 9$).

Results and discussion. All patients reported that the wording of the questionnaire items was clear and did not raise additional questions. The response time to the questions ranged from 30 seconds to 2 minutes 20 seconds (on average – 1 minute 18 seconds).

Conclusion. The adapted Russian version of The Keele STarT Back Screening Tool questionnaire to identify the risks of developing chronic back pain did not cause comments from patients and experts.

This version can be used to confirm its psychometric properties.

Keywords: acute back pain, questionnaire to identify the risks of chronic back pain, linguistic adaptation, chronic back pain, Russian version of the questionnaire

For citation: Bakhtadze M.A., Voskresenskaya O.N., Prokhorov D.E. The Keele STarT Back Screening Tool Questionnaire: linguistic adaptation of the Russian language version. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(11):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-42-47>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в нижней части спины (БНЧС) является глобальным вызовом современному обществу, поскольку она ощутимо ограничивает повседневную активность, существенно снижает трудоспособность и ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения, в т. ч. и в России [1–4]. Так, на протяжении последних 30 лет, БНЧС занимает 1-е место в мире по числу лет, прожитых с ограничением жизнедеятельности (YLDs – англ., Years Lived with Disability). При этом показатель YLDs для БНЧС за последние 20 лет вырос на 53% [5]. По мнению экспертов, финансовые затраты на преодоление бремени БНЧС в ближайшие годы будут также неуклонно расти. Очевидно, что БНЧС представляет собой не только медико-биологическую, но и социально-экономическую проблему, для решения которой необходимы глобальные инициативы [6].

БНЧС лидирует не только по показателю YLDs, но и по обращаемости за медицинской помощью в амбулаторной практике, что подтверждают как зарубежные, так и отечественные исследования [4]. В США каждое второе обращение к врачу общей практики обусловлено БНЧС [7]. В Великобритании каждый пятый пациент, обратившийся к врачу общей практики с различными заболеваниями скелетно-мышечной системы, предъявляет жалобы на БНЧС. На просьбу врача локализовать боль большинство таких пациентов указывают именно на нижнюю часть спины [8]. В России результаты открытого мультицентрового исследования «Меридиан», проведенного в 2012 г., показали, что боль в спине была основным симптомом примерно у половины амбулаторных пациентов (48%), обратившихся по поводу скелетно-мышечных болей различной локализации. При этом, как и в исследовании британских коллег, в большинстве случаев локализация боли соответствовала нижней части спины (55%) [9]. Таким образом, БНЧС является одной из наиболее частых причин для обращения к врачам первичной медико-санитарной помощи. При этом в диагностике БНЧС, включающей выявление ее специфических причин, врачам общей практики отводится ведущая роль [10, 11].

Проблему БНЧС осложняет еще и то, что в 5–10% случаев она становится хронической [12–15]. Пациенты с хронической

БНЧС могут составлять большинство в специализированных центрах боли, что подтверждает эпидемиологическое исследование, проведенное на базе Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, в котором доля больных с хронической БНЧС, обратившихся по поводу различных болевых синдромов, составила 46,5% [16]. Хроническая БНЧС чаще встречается в пожилом возрасте, преваленс хронической БНЧС в группе пациентов старше 65 лет может составлять от 36 до 70% [13]. Хронизация БНЧС еще больше усугубляет ситуацию, поскольку хроническая боль является проблемой сама по себе [15, 17, 18]. Однако, говоря о неспецифической боли в спине, важно помнить, что боль становится хронической не у всех пациентов. В хронизации БНЧС играют роль не только биологические, но и психологические, и социальные факторы. Среди различных факторов риска хронизации БНЧС несомненную роль играют неправильные представления пациентов о своем заболевании, пассивные стратегии его преодоления, катастрофизация боли, кинезиофобия, сопутствующие психоэмоциональные нарушения, социальные проблемы [4, 15, 19]. Факторы риска хронизации БНЧС необходимо выявлять для того, чтобы уметь прогнозировать ее исход и вместе с этим устранять факторы риска, применяя целенаправленное, «адресное» лечение: чем меньше факторов риска, тем благоприятнее исход. Риск хронизации БНЧС предложено ранжировать по степени, выделяя низкий, умеренный и высокий риски. В соответствии с этой градацией на уровне первичной врачебной медико-санитарной помощи рекомендовано стратифицировать пациентов с острой БНЧС, выявляя пациентов с умеренными и высокими рисками хронизации. Такой подход показал свою клиническую эффективность. Более того он не только позволил осуществлять целенаправленное или «адресное» лечение пациентов в рамках мультидисциплинарного подхода, но и доказал свою экономическую целесообразность [20].

Надежным инструментом, позволяющим на уровне первичной врачебной помощи быстро распределять пациентов с неспецифической БНЧС по трем подгруппам в зависимости от риска хронизации боли, является опросник The Keele STarT Back Screening Tool (Кильский опросник) [21, 22]. В наблюдательных исследованиях A. Vamford et al., проведенных в 2017 г., было показано, что внедрение

Кильского опросника позволило не только обеспечить пациентов с умеренным и высоким риском хронизации боли целенаправленным лечением, но и снизить ежегодные потери по нетрудоспособности на сумму 1,4 млн фунтов стерлингов [20]. На сегодняшний день адаптированы и опубликованы греческая [23], немецкая [24], норвежская [25], португальская [26], тайская [27] и финская [28] версии данного опросника, адаптация его русскоязычной версии также представляется актуальной.

Цель исследования – провести лингвистическую адаптацию русскоязычной версии оригинального англоязычного опросника The Keele STarT Back Screening Tool.

Объект исследования – оригинальный опросник The Keele STarT Back Screening Tool для выявления рисков формирования хронической боли в спине.

Кильский опросник был разработан в Кильском университете (Великобритания) и имеет полное название The Subgroups for Targeted Treatment (STarT) Back Screening Tool. Это скрининговый инструмент для формирования подгрупп пациентов с болью в спине с целью их целенаправленного («адресного») лечения [21]. Опросник снабжен инструкцией и состоит из 9 утверждений, отражающих 9 независимых предикторов хронизации боли, т. е. 9 факторов, влияющих на неблагоприятный исход БНЧС:

- 1) иррадиация боли в ногу;
- 2) наличие коморбидной боли в шее или плече;
- 3) ограничение повседневной активности в виде способности пациента передвигаться на относительно большие расстояния;
- 4) ограничение повседневной активности в виде способности пациента одеваться также быстро, как и раньше;
- 5) кинезиофобия;
- 6) тревога;
- 7) катастрофизация;
- 8) депрессия;
- 9) интенсивность боли.

Напротив каждого утверждения, описывающего симптомы пациента, расположены положительный и отрицательный варианты ответа. Если пациент согласен с утверждением, то ему следует поставить галочку (отметку) в поле «согласен». Если пациент не согласен с утверждением, то ему следует поставить галочку (отметку) в поле «не согласен». За каждое отмеченное пациентом поле «согласен» начисляется 1 балл, за каждое отмеченное поле «не согласен» – 0 баллов. Полученные баллы суммируются и вычисляется общий балл. Минимальное число баллов – 0, максимальное – 9. Утверждения 5–9 представляют собой отдельную субшкалу, которая определена разработчиком как психосоциальная шкала, оценивающая уровень дистресса, связанного с болью [22]. Оценка по шкале дистресса используется для выявления подгруппы высокого риска хронизации БНЧС.

Разработчиком предложена следующая интерпретация результатов: интервал от 0 до 3 баллов по результатам заполнения всего опросника классифицируется как низкий риск хронизации БНЧС, сумма в 4 или 5 баллов по субшкале дистресса указывает на высокий риск хронизации БНЧС, в остальных случаях риск расценивается как умеренный.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лингвистическая адаптация опросника проводилась в 5 этапов:

1-й этап. Прямой перевод оригинального Кильского опросника тремя переводчиками.

2-й этап. Сравнение, обсуждение трех переводов и выработка одной итоговой версии.

3-й этап. Обратный перевод опросника с русского языка на английский.

4-й этап. Обсуждение обратного перевода комитетом экспертов и сверка его с оригиналом.

5-й этап. Предварительное тестирование опросника в группе из 30 пациентов с острой болью в спине.

Первый этап включал прямой перевод, который независимо друг от друга осуществили трое переводчиков. В соответствии с рекомендациями один из них был врач, который имел опыт работы с опросниками и часто встречал в своей практике пациентов с острой болью в спине. Другим переводчиком был врач, имеющий диплом переводчика, но не имеющий достаточного опыта работы с данным контингентом пациентов. Третьим специалистом был профессиональный переводчик, имеющий международный диплом Кембриджского университета. Такой состав команды переводчиков позволил учесть как клинические, так и речевые особенности будущей русскоязычной версии опросника. При переводе каждого утверждения особое внимание уделялось сохранению концепции всего опросника.

На **втором этапе** проводилась выработка единой предварительной русскоязычной версии, все 3 варианта перевода сравнивались, обсуждались, и в итоге была выработана единая общая версия, которая учитывала все комментарии и замечания.

Третий этап заключался в том, что общая версия прямого перевода была выслана по электронной почте двум носителям английского языка, знающим русский язык, которые перевели на английский язык предварительную русскоязычную версию независимо друг от друга. Оба специалиста много лет жили в Москве и работали преподавателями английского языка, до этого они изучали русский язык в университетах Англии.

Четвертый этап включал обсуждение комитетом экспертов и сверку обратного перевода с оригиналом. На этом этапе был создан комитет экспертов, состоящий как из переводчиков, так и из специалистов по лечению боли, в т. ч. хронического болевого синдрома в спине. Эксперты обсудили все детали опросника: формулировку определенных фраз, значение отдельных слов, смысловую нагрузку отдельных утверждений, клинический опыт работы с целевой аудиторией пациентов, особенности их речи. При сопоставлении утверждений, составленных на английском и русском языках, тщательно подбирались семантические, идиоматические, экспериментальные и концептуальные эквиваленты. После обсуждения комитетом экспертов название русскоязычной версии было решено сформулировать как «Кильский опросник STarT Back» (Кильский опросник).

На **пятом этапе** проводилось тестирование опросника в группе 30 пациентов (10 мужчин и 20 женщин) в возраст-

те от 28 до 84 лет (средний возраст – $61,3 \pm 8,7$ лет) с острой болью в спине в период с апреля по июнь 2022 г. Все пациенты находились на амбулаторном или стационарном лечении в Клинике нервных болезней Сеченовского Университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате лингвистической адаптации была получена русскоязычная версия Кильского опросника (*рисунок*).

Адаптированная версия опросника была предварительно протестирована, как того требуют руководства по адаптации опросников, в группе из 30 пациентов с острой болью в спине. Формулировка утверждений опросника не вызвала дополнительных вопросов у пациентов. Участники отметили простоту утверждений и легкость заполнения. Время заполнения опросника составляло от 30 сек до 2 мин 20 сек (в среднем – 1 мин 18 сек).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования была лингвистическая адаптация русскоязычной версии Кильского опросника. Работа была проведена в соответствии с международными рекомендациями [29]. Адаптированная версия опросника оказалась простой и удобной в использовании и получила одобрение участников исследования: как врачей, так и пациентов. Время заполнения опросника занимало у пациентов около одной минуты, а врачу нужно было лишь суммировать получившиеся баллы и сделать прогноз.

Внедрение Кильского опросника в клиническую практику в России представляется актуальным и перспективным, поскольку уже на этапе первичной врачебной помощи он позволяет стратифицировать пациентов с БНЧС по группам риска, выбрать тактику лечения и влиять на факторы хронизации и неблагоприятного исхода БНЧС. В группах пациентов высокого риска, заполнивших Кильский опросник, чаще выявлялись депрессивные, тревожные расстройства и неблагоприятные факторы образа жизни [30]. Эти факторы риска расценивались как изменяемые факторы, на которые можно и нужно влиять, выбирая правильную стратегию лечения. Так, например, в исследовании H.S. Robinson, H. Dagfinrud, проведенном в 2017 г., было показано, что внедрение Кильского опросника помогает врачам определять объем лечебных мероприятий для каждой подгруппы пациентов и повышать эффективность лечения [25]. В работе J.C. Hill et al., опубликованной в 2017 г., также подтверждено, что внедрение в клиническую практику подхода, основанного на стратификации, позволяет увеличить число сеансов лечения в группе больных с высоким риском хронизации БНЧС [22]. По результатам исследования F.C. Medeiros et al., осуществленного в 2017 г., получение целенаправленного лечения сопровождалось улучшением самочувствия примерно у половины пациентов. При этом повторное предъявление Кильского опросника показало, что у части пациентов риск хронизации БНЧС может снижаться [31].

- **Рисунок.** Кильский опросник STaRT Back
- **Figure.** The Keele STaRT Back Screening Tool

Ф.И.О. _____ дата _____

Пожалуйста, ответьте на вопросы о своем состоянии за последние две недели:

1. За последние 2 недели моя боль из спины хотя бы раз распространилась **вниз на ногу (ноги)**

☐

Не согласен: 0 баллов

☐

Согласен: 1 балл

2. За последние 2 недели у меня были боли **в шее и плече**

☐

Не согласен: 0 баллов

☐

Согласен: 1 балл

3. Из-за моей боли в спине я проходил только **небольшие расстояния**

☐

Не согласен: 0 баллов

☐

Согласен: 1 балл

4. За последние 2 недели из-за боли в спине я **одевался медленнее**, чем обычно

☐

Не согласен: 0 баллов

☐

Согласен: 1 балл

5. Человеку в моем состоянии небезопасно быть физически активным

☐

Не согласен: 0 баллов

☐

Согласен: 1 балл

6. Меня часто посещали **тревожные мысли**

☐

Не согласен: 0 баллов

☐

Согласен: 1 балл

7. Я чувствую, что **моя боль в спине ужасна, и она никогда не пройдет**

☐

Не согласен: 0 баллов

☐

Согласен: 1 балл

8. В общем я **не получал удовольствия** от всего того, от чего получал раньше

☐

Не согласен: 0 баллов

☐

Согласен: 1 балл

9. В целом, насколько сильной была боль в спине за последние 2 недели?

☐

Боли не было: 0 баллов

☐

Слабая: 0 баллов

☐

Умеренная: 0 баллов

☐

Сильная: 1 балл

☐

Очень сильная: 1 балл

Общий балл (все 9 вопросов): _____

Балл по субшкале (вопросы 5–9): _____

© Keele University 01/08/07 Funded by Arthritis Research UK

Стратификация пациентов с БНЧС по группам риска неблагоприятного исхода показала, что эта модель обеспечивает положительный эффект, достигаемый при более низких средних затратах на здравоохранение. В частности, экономическое преимущество нового подхода, основанного на стратификации, над устоявшимся в практике традиционным подходом к лечению БНЧС подтверждено исследованием J.C. Hill et al., проведенным в 2017 г. [22]. Об этом же свидетельствует и исследование A. Bamford et al., осуществленное в 2017 г.: потенциальный ежегодный эффект от внедрения подхода, основанного на стратификации, заключался в снижении потерь по нетрудоспособности на сумму 1,4 млн фунтов стерлингов [20]. Авторы исследований подчеркивают, что будущее в лечении БНЧС на этапе первичной медико-санитарной помощи именно за стратифицированным подходом, основанном на выявлении факторов риска хронизации БНЧС и эффективном влиянии на эти факторы. Однако не вызывает сомнения тот факт, что для дальнейшего подтверждения позитивного влияния стратифицированного подхода с использованием Кильского опросника на эффективность лечения и снижение выплат по нетрудоспособности требуются крупномасштабные рандомизированные исследования [32].

Большой интерес представляют исследования, посвященные психометрическим свойствам Кильского опросника и возможности улучшения его прогностических свойств. Так, например, выявлена положительная корреляция между Кильским опросником и краткой формой Опросника для оценки центральной сенситизации, а также опросником Освестри [33]. Кильский опросник имеет высокую чувствительность во всех подгруппах пациентов с БНЧС через 6 мес. от начала лечения, в связи с чем клиницисты могут

уверенно использовать его для динамических наблюдений [31]. Использование опросника достоверно прогнозирует исходы терапии в когорте пациентов с БНЧС, получающих амбулаторное лечение. В исследовании I.L. Katzan et al., проведенном в 2019 г., было установлено, что раса, тип страховки и предыдущие виды лечения влияли на прогноз независимо от группы риска, определенного по Кильскому опроснику. Предположительно, включение этих переменных в опросник потенциально может улучшить прогнозирование результатов лечения [34]. Подводя итог накопленным на сегодняшний день результатам исследований диагностики и лечения БНЧС, основанным на стратификации больных с использованием Кильского опросника, можно с уверенностью констатировать, что его применение в российской медицинской практике может быть чрезвычайно полезным для совершенствования амбулаторной помощи пациентам с БНЧС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лингвистическая адаптация русскоязычной версии Кильского опросника имеет большое клиническое значение. Во-первых, опросник позволяет оценить риски формирования хронической боли в спине уже на поликлиническом приеме у врача общей практики, у терапевта или невролога. Во-вторых, в будущем внедрение в российскую клиническую практику модели стратифицированного подхода к лечению пациентов с болью в спине будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе.



Поступила / Received 02.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2022

Принята в печать / Accepted 23.06.2022

Список литературы / References

- Buchbinder R., van Tulder M., Oberg B., Costa L.M., Woolf A., Schoene M. et al. Low back pain: a call for action. *Lancet*. 2018;391(10137):2384–2388. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30488-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30488-4).
- Clark S., Horton R. Low back pain: a major global challenge. *Lancet*. 2018;391(10137):2302. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30725-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30725-6).
- Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. *Российский журнал боли*. 2015;40(3–4):11–18. Режим доступа: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf>.
- Davydov O.S. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. *Russian Journal of Pain*. 2015;40(3–4):11–18. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/47%2015.pdf>.
- Парфенов В.А. *Боли в поясничной области*. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 200 с. Режим доступа: https://static-rusales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
- Parfenov V.A. *Pain in the lumbar region*. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 200 p. (In Russ.) Available at: https://static-rusales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
- Wu A., March L., Zheng X., Huang J., Wang X., Zhao J. et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):299. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.175>.
- Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A., Louw Q., Ferreira M.L., Genevay S. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356–2367. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30480-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30480-x).
- Traeger A., Buchbinder R., Harris I., Maher C. Diagnosis and management of low-back pain in primary care. *CMAJ*. 2017;189(45):E1386–E1395. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170527>.
- Jordan K.P., Kadam U.T., Hayward R., Porcheret M., Young C., Croft P. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:144. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-144>.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «Меридиан» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;3(3–4):10–14. Режим доступа: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/36%2012.pdf>.
- Yahno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Syrovegina A.V. The results of open multicenter study "Meridian" for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Russian Journal of Pain*. 2012;3(3–4):10–14. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/russian-Journal-of-Pain/36%2012.pdf>.
- Парфенов В.А., Головачева В.А. Диагностика и лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):155–159. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000315>.
- Parfenov V.A., Golovacheva V.A. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(8):155–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000315>.
- Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Неспецифическая люмбагия: причины, клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):101–109. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-101-109>.
- Isaikin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A. Nonspecific low back pain: Causes, clinical picture, diagnosis, and treatment. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psichosomatika*. 2015;7(4):101–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-101-109>.
- Meucci R.D., Fassa A.G., Faria N.M.X. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015;49:1. <https://doi.org/10.1590/s0034-8910.2015049005874>.

13. Wong A.Y.L., Karpainen J., Samartzis D. Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions. *Scoliosis Spinal Disord.* 2017;12:14. <https://doi.org/10.1186/s13013-017-0121-3>.
14. Парфенов В.А., Парфенова Е.В. Вопросы терапии хронической неспецифической люмбагии. *Медицинский совет.* 2020;(8):46–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-46-52>.
15. Parfenov V.A., Parfenova E.V. Issues of therapy of chronic non-specific lumbodinia. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(8):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-46-52>.
16. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(25):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
17. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikosomatika.* 2019;11(25):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
18. Медведева Л.А., Загорюлько О.И., Гнездилов А.В. Хроническая боль: эпидемиология и социально-демографические характеристики пациентов клиники боли центра хирургии. *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2016;(3):36–43. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-bol-epidemiologiya-i-sotsialno-demograficheskie-harakteristiki-patsientov-kliniki-boli-tsentra-hirurgii>.
19. Medvedeva L.A., Zagorulkov O.I., Gnezdilov A.V. Chronic pain: epidemiology and social demographic characteristics of patients of Pain Clinic in the Surgery Center. *Clinical and Experimental Surgery.* 2016;(3):36–43. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-bol-epidemiologiya-i-sotsialno-demograficheskie-harakteristiki-patsientov-kliniki-boli-tsentra-hirurgii>.
20. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012;67(9):54–58. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.407>.
21. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: medico-biologic and socioeconomic aspects. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;67(9):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.407>.
22. Загорюлько О.И., Медведева Л.А. Хроническая боль: междисциплинарный подход к лечению и его экономическая целесообразность. *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2016;(3):13–19. Режим доступа: https://www.cesurg.ru/ru/jarticles_cesurg/189.html?SSr=2701348ad013fffff27c_07e606180d1b36-592e.
23. Zagorulkov O.I., Medvedeva L.A. Multidisciplinary approach to chronic pain treatment, its economic advisability. *Clinical and Experimental Surgery.* 2016;(3):13–19. (In Russ.) Available at: https://www.cesurg.ru/ru/jarticles_cesurg/189.html?SSr=2701348ad013fffff27c_07e606180d1b36-592e.
24. Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):110–117. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_2_nevro/mechanizmy-razvitiya-khronicheskoy-boli-podkhody-k-profilaktike-i-lecheniyu/.
25. Kukushkin M.L. Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment. *Consilium Medicum.* 2017;19(2):110–117. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_2_nevro/mechanizmy-razvitiya-khronicheskoy-boli-podkhody-k-profilaktike-i-lecheniyu/.
26. Bamford A., Nation A., Durrell S., Andronis L., Rule E., McLeod H. Implementing the Keele stratified care model for patients with low back pain: an observational impact study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1412-9>.
27. Hill J.C., Dunn K.M., Lewis M., Mullis R., Main C.J., Foster N.E., Hay E.M. A primary care back pain screening tool: Identifying patient subgroups for initial treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;59(5):632–641. <https://doi.org/10.1002/art.23563>.
28. Hill J.C., Whitehurst D.G., Lewis M., Bryan S., Dunn K.M., Foster N.E. et al. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9802):1560–1571. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60937-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60937-9).
29. Billis E., Fousekis K., Tsekoura M., Lampropoulou S., Matzaroglou C., Gliatis J. et al. Cross-cultural validation of the start back screening tool in a Greek low back pain sample. *Musculoskelet Sci Pract.* 2021;53:102352. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2021.102352>.
30. Aebischer B., Hill J.C., Hilfiker R., Karstens S. German translation and cross-cultural adaptation of the STarT Back Screening Tool. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0132068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132068>.
31. Robinson H.S., Dagfinrud H. Reliability and screening ability of the STarT Back screening tool in patients with low back pain in physiotherapy practice, a cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):232. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1553-x>.
32. Raimundo A., Parraça J., Batalha N., Tomas-Carus P., Branco J., Hill J., Gusi N. Portuguese translation, cross-cultural adaptation and reliability of the questionnaire "Start Back Screening Tool" (SBST). *Acta Reumatol Port.* 2017;42(1):38–46. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28371572/>.
33. Wiangkham T., Phungwattanakul N., Thongbai N., Situy N., Polchaika T., Kongmee I. et al. Translation, cross-cultural adaptation and psychometric validation of the Thai version of the STarT Back Screening Tool in patients with non-specific low back pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):454. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04347-w>.
34. Piironen S., Paananen M., Haapea M., Huipli M., Zitting P., Rynänen K. et al. Transcultural adaption and psychometric properties of the STarT Back Screening Tool among Finnish low back pain patients. *Eur Spine J.* 2016;25(1):287–295. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-3804-6>.
35. Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F., Ferraz M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3186–3891. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>.
36. Simula A.S., Ruokolainen O., Oura P., Lausmaa M., Holopainen R., Paukkunen M. et al. Association of STarT Back Tool and the short form of the Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire with multidimensional risk factors. *Sci Rep.* 2020;10(1):290. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57105-3>.
37. Medeiros F.C., Costa L.O.P., Added M.A.N., Salomão E.C., Costa L.D.C.M. Longitudinal monitoring of patients with chronic low back pain during physical therapy treatment using the STarT Back Screening Tool. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2017;47(5):314–323. <https://doi.org/10.2519/jospt.2017.7199>.
38. Tsuge T., Takasaki H., Toda M. Does the Keele STarT Back Screening Tool contribute to effectiveness in treatment and cost and loss of follow-up of the mechanical diagnosis and therapy for patients with low back pain? *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):536. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080536>.
39. Nagahori H., Miki T., Momma H. The relationship between the Keele STarT back screening tool, the short form of central sensitivity inventory and health-related quality of life in patients with low back pain. *J Man Manip Ther.* 2022;1–7. <https://doi.org/10.1080/10669817.2022.2049485>.
40. Katzan I.L., Thompson N.R., George S.Z., Passet S., Frost F., Stilphen M. The use of STarT back screening tool to predict functional disability outcomes in patients receiving physical therapy for low back pain. *Spine J.* 2019;19(4):645–654. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.10.002>.

Информация об авторах:

Бахтадзе Максим Альбертович, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; bmaksb@gmail.com

Воскресенская Ольга Николаевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vos-olga@yandex.ru

Прохоров Дмитрий Евгеньевич, врач-невролог клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; dm_prokhorov@mail.ru

Information about the authors:

Maxim A. Bakhtadze, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; bmaksb@gmail.com

Olga N. Voskresenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; vos-olga@yandex.ru

Dmitriy E. Prokhorov, Neurologist of the Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases of the University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dm_prokhorov@mail.ru

Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине

В.А. Парфенов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>, vladimirparfenov@mail.ru

Е.В. Парфенова², <https://orcid.org/0000-0003-4694-4202>, helen41131@rambler.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

² Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 43

Резюме

Боли в спине представляют одну из наиболее частых причин обращения к врачу и занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю количества лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья. Неспецифическая (скелетно-мышечная) боль представляет наиболее частую причину боли и может быть вызвана грыжей межпозвоночного диска, поражением фасеточных суставов, крестцово-подвздошных суставов (КПС), мышц спины и связок. Комплексный (междисциплинарный) подход к лечению хронической боли в спине направлен не только на уменьшение боли, но и на повышение физической, социальной и бытовой активности, улучшение эмоционального состояния, выработку эффективных для преодоления боли стереотипов поведения. Персонализированный подход основывается на выяснении у пациента как анатомических причин боли, так и социальных и психологических, включая ошибочные представления о причинах боли в спине и ее прогнозе, депрессию, повышенную тревожность и нарушения сна. Кинезиотерапия представляет наиболее эффективное направление при ведении пациентов с хронической болью в спине и должна сочетаться с избеганием чрезмерных статических и физических нагрузок. В дополнение к лечебным упражнениям большое значение имеют регулярные пешие прогулки, интенсивность и объем которых могут постепенно увеличиваться. Психологические методы терапии, преимущественно когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), эффективны при хронической неспецифической боли в спине, они требуются при наличии эмоциональных расстройств и инсомнии. При поражении фасеточных суставов, КПС, сочетанном остеоартрите коленного и тазобедренного суставов при хронической боли в спине в качестве дополнительной терапии используются комбинированные препараты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. К сожалению, в нашей стране редко применяется персонализированный подход, включающий КПТ, однако его использование может помочь многим пациентам с хронической болью в спине.

Ключевые слова: кинезиотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, нестероидные противовоспалительные средства, антидепрессанты, мануальная терапия, миорелаксанты, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат

Благодарности: Авторы выражают благодарность компании «Байер» за научную поддержку статьи.

Для цитирования: Парфенов В.А., Парфенова Е.В. Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине. *Медицинский совет*. 2022;16(11):48–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A personalized approach to the management of patients with chronic nonspecific back pain

Vladimir A. Parfenov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>, vladimirparfenov@mail.ru

Elena V. Parfenova², <https://orcid.org/0000-0003-4694-4202>, helen41131@rambler.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

² Soloviev Research and Practical Psychoneurology Center; 43, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia

Abstract

Back pain is one of the most common causes of a doctor visit and occupy the first place among all non-infectious diseases in terms of the number of years of life, lost due to persistent deterioration in health. Nonspecific (musculoskeletal) pain represents the most common cause of pain and can be caused by the intervertebral disc extrusion, the lesion of the facet joints, the sacroiliac joints pain (SJP), the myofascial syndrome. A comprehensive (interdisciplinary) approach to the treatment of chronic back pain is aimed not only at reducing pain, but also at increasing physical, social and domestic activity, improving the emotional state, and developing effective stereotypes of behavior. The personalized approach is based on the patient clarifying both anatomical causes of pain and social and psychological, including erroneous ideas about the causes of back pain and its forecast, depression, increased anxiety and insomnia. Kinesitherapy represents the most effective direction when conducting patients with chronic back pain and should be combined with avoiding excessive static and physical exertion. In addition to therapeutic exercises, regular walks are of great importance, the intensity and volume of which can gradually increase. Psychological methods of therapy, mainly cognitive-behavioral therapy (CBT), are effective for chronic nonspecific back pain, they also use in the presence

of emotional disorders and insomnia. In case of damage to the facet joints, the SJP, combined osteoarthritis of the knee and hip joints for chronic back pain as additional therapy, combined drugs of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate are used. Unfortunately, in our country, a personalized approach is rarely used, including the CBT, but its use can help many patients with chronic back pain.

Acknowledgements: The authors express their gratitude to Bayer for their scientific support of the article.

Keywords: kinesitherapy, cognitive-behavioral therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants, manual therapy, muscle relaxants, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate

For citation: Parfenov V.A., Parfenova E.V. A personalized approach to the management of patients with chronic nonspecific back pain. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(11):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-48-53>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Боли в спине представляют одну из наиболее частых причин обращения к врачу, они чаще всего локализуются в поясничной области и занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю количества лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. Боли в спине в зависимости от длительности расцениваются как острые (до 1 мес.), подострые (от 1 до 3 мес.) и хронические (3 мес. и более); они наиболее часто (90–95%) имеют скелетно-мышечное (неспецифическое) происхождение [2, 3]. При хронической боли в спине повышается вероятность специфического заболевания (перелом, опухоль, воспалительный процесс и др.), однако это встречается относительно редко, большинство пациентов обычно проходят магнитно-резонансную томографию (МРТ) позвоночника, лабораторные и другие обследования, исключающие специфические заболевания. У большинства пациентов с хронической болью в спине при МРТ обнаруживаются грыжи межпозвоночных дисков, поэтому у них складывается впечатление, что основная причина их боли – грыжи дисков [3].

Однако скелетно-мышечные боли могут быть вызваны не только грыжей межпозвоночного диска, но и поражением фасеточных суставов, крестцово-подвздошных суставов (КПС) при поясничных болях, мышц спины и связок, часто сочетается несколько причин и трудно выделить основную из них [2, 3]. Выявление конкретной причины острой скелетно-мышечной боли в спине не имеет достаточных обоснований, потому что, во-первых, это требует участия в обследовании специалистов, во-вторых, это существенно не меняет врачебную тактику, которая направлена преимущественно на исключение специфической причины боли в спине и эффективное обезболивание, в-третьих, во многих случаях имеется сочетание нескольких причин боли или причину боли не удается установить даже специалистам [3]. При хронической боли в спине выявление анатомической причины более обоснованно, оно проводится при обследовании пациента в специализированных на боли центрах и позволяет при поражении фасеточных и КПС выполнить лечебное введение анестетиков и кортикостероидов или радиочастотную денервацию в области пораженных суставов [4].

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА И ИНСОМНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Значительная часть пациентов с хронической болью в спине имеют эмоциональные расстройства и (или) инсомнию. Анализ почти 200 тыс. пациентов показал, что при хронической боли в спине существенно возрастает частота депрессии (на 25%) и тревожных расстройств (на 19%) [5]. Наличие эмоциональных расстройств повышает риск развития болей в спине [6]. Важно отметить, что депрессия при хронической боли в спине в большей степени ассоциируется с инвалидностью, чем интенсивность боли или сочетанные соматические расстройства [7]. Феномены катастрофизации боли и «болевого» поведения, наблюдающиеся у многих пациентов с хронической болью в спине, существенно снижают все формы активности, качество жизни и повышают риск инвалидности [8].

Нарушение сна, преимущественно в виде бессонницы (инсомнии), отмечается не менее чем у половины пациентов с хронической болью и усиливает боль, ухудшает психическое состояние, снижает повседневную активность и качество жизни [9]. Частота нарушений сна при хронической боли в спине возрастает в 2,4 раза по данным одного эпидемиологического исследования [5]. Нарушения сна способствуют развитию депрессии [10], негативно влияющей на хроническую боль.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

Комплексный (междисциплинарный) подход к лечению хронической боли в спине используется в современных специализированных на боли клиниках и направлен не только на уменьшение боли, но и на повышение физической, социальной и бытовой активности, улучшение эмоционального состояния, выработку эффективных для преодоления боли стереотипов поведения [11]. В этих клиниках ведение пациента осуществляют специалист по боли, анестезиолог, кинезиотерапевт, психолог, невролог, а также социальный работник. Лечение осуществляется как путем госпитализации пациента с последующим амбулаторным наблюдением или только на основе амбулаторного лечения; оно включает лекарственные и нелекарственные методы терапии, которые анализируются в этом обзоре.

Комплексный подход расценивается как самый эффективный и целесообразный для широкого применения при хронической боли в спине [2, 3, 11]. Он часто помогает пациентам, которые длительно не получают эффекта от повторных курсов стационарного и амбулаторного лечения. К сожалению, комплексный подход редко применяется в нашей стране, что во многом связано с отсутствием университетских клиник боли, относительно низкой оплатой ведения пациентов с хронической болью в спине по медико-экономическому стандарту оказания медицинской помощи [3].

Персонализированный подход к ведению пациента с хронической болью в спине основывается на выяснении у пациента как анатомических причин боли, так и социальных и психологических, включая ошибочные представления о причинах боли в спине и ее прогнозе, страх движений (кинезиофобия), депрессию, повышенную тревожность и нарушения сна.

Кинезиотерапия (лечебные упражнения, лечебная гимнастика) представляет наиболее эффективное направление при ведении пациентов с хронической болью в спине [12–14]. Она должна сочетаться с оптимальной общей двигательной активностью, избеганием чрезмерных статических и физических нагрузок, которые часто способствуют появлению новых обострений и хроническому течению боли в спине.

Кинезиотерапия позволяет как уменьшить боль, так и улучшить функциональную активность пациентов с хронической болью в спине [13, 15, 16]. Кинезиотерапия направлена на укрепление мышц, повышение выносливости по отношению к нагрузкам, увеличение объема и точности выполнения движений, повышение повседневной двигательной активности; она длится, как правило, не менее одного месяца и требует в дальнейшем продолжения, например, в виде регулярной утренней лечебной гимнастики и пеших прогулок. Кинезиотерапевт (врач лечебной гимнастики) формирует индивидуальный набор лечебных упражнений, их длительность и регулярность, повышает приверженность к лечебным упражнениям и после завершения курса терапии, что обеспечивает более высокую эффективность в облегчении боли и улучшении функционального состояния [13, 15, 16].

Имеются различные варианты лечебных упражнений при болях в спине; персонализированный подход к лечению включает подбор упражнений с учетом наиболее вероятного анатомического источника боли (например, миофасциального синдрома или поражения КПС), индивидуальных возможностей и опыта пациента в отношении физической активности, его предпочтений, при этом следует учитывать, что различные методики кинезиотерапии близки по эффективности, ведущее значение имеют их постепенное увеличение, регулярность и продолжение в дальнейшем в виде более ограниченного по времени комплекса лечебных упражнений [16–18].

В дополнение к лечебным упражнениям большое значение имеют регулярные пешие прогулки на свежем воздухе, интенсивность и объем которых могут постепенно увеличиваться [19]. Для части пациентов с хронической болью

в спине регулярные пешие прогулки могут быть единственным вариантом регулярной физической активности. При хронической боли в спине регулярные пешие прогулки способны не только уменьшить боль и улучшить физическую активность, но и снизить риски развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [20].

СОЦИАЛЬНЫЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

Биопсихосоциальная модель хронической боли в спине выделяет важную роль социальных и психологических факторов в развитии и поддержании хронической боли в спине [11]. В качестве психологических факторов ведущее значение имеют ошибочные представления пациентов о причинах боли и эффективных методах ее преодоления. Пациенты нередко убеждены в том, что любое усиление боли во время движений, лечебных упражнений свидетельствует о дополнительном повреждении позвоночника, например увеличении размеров грыжи или смещении позвонков, поэтому пациенты отказываются от лечебных упражнений и ограничивают свою активность, чтобы избежать прогрессирования заболевания, у многих возникает страх движений (кинезиофобия). Во многих случаях формируется ощущение безысходности, плохого прогноза заболевания, возможности пожизненной инвалидности (катастрофизация) [21]. Нередко пациент с хронической болью в спине принимает большое число обезболивающих средств, проводит физиотерапевтическое лечение, при этом ведет малоподвижный образ жизни, ограничивает общение с другими людьми, профессиональную и бытовую активность.

При ведении пациента с хронической болью в спине важное направление имеет возвращение пациента к прежней до заболевания профессиональной, социальной и бытовой активности [22]. Во многих случаях требуется длительное наблюдение за пациентом для сохранения полученного результата. Приверженность пациента к продолжению регулярных физических упражнений и избеганию чрезмерных статических и физических нагрузок повышается, если пациенту неоднократно разъясняются механизмы болей в спине, эффективность регулярных лечебных упражнений, что достигается использованием персонализированных психологических методов терапии [11, 23].

Психологические методы основаны на информировании пациента с хронической болью в спине о доброкачественном прогнозе заболевания, отсутствии важной роли грыж межпозвоночных дисков, наличие которых часто определяет «катастрофизацию» и «болевое» поведение у пациентов, а также целесообразность постепенно увеличивать все формы активности, избегать пребывания в постели как метода лечения боли [21]. Психологические воздействия направлены на коррекцию психосоциальных факторов боли, стимулирование пациентов с хронической болью в спине к профессиональной, социальной и бытовой активности [24].

При наличии выраженной депрессии, тревожных расстройств и инсомнии необходимы психотерапевтические методы, среди которых наиболее эффективна когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [24]. КПТ будет направлена

как на хроническую боль, так и на депрессию, тревожное расстройство и инсомнию. Следует выявить ошибочные представления пациента в отношении хронической боли, режима сна и на этой основе методом КПТ постепенно увеличить все формы активности, обучить пациента техникам релаксации и управления неадаптивными привычками.

Психологические методы терапии, преимущественно КПТ, эффективны при хронической неспецифической боли в спине по данным Кохрановского анализа [25]. Проведение КПТ достоверно снижает боль, уменьшает связанные с болью функциональные нарушения и имеет достоверное преимущество, когда сравнивается с обычной тактикой ведения пациентов с хронической болью в спине без применения КПТ.

КПТ при инсомнии у пациентов с хронической неспецифической болью в спине позволяет улучшить не только сон, но и уменьшить боль в отличие от пациентов с остеоартритом, у которых КПТ существенно не снижает интенсивность боли [26]. Терапия включает несколько (5–10) сессий, в период которых образовательная программа в отношении природы сна дополняется обучением гигиене сна, поведенческим техникам (контроль стимулов, ограничение пребывания в постели без сна), методам релаксации (прогрессирующая мышечная релаксация и др.), исправлением ошибочных представлений о лечении боли постельным режимом [27]. В период пандемии коронавирусной инфекции особый интерес представляют данные об эффективности дистанционной формы КПТ при хронической боли [28]; при наличии у пациента с хронической болью эмоциональных расстройств и инсомнии дистанционная терапия должна быть направлена на все эти расстройства, что часто требует длительного лечения, которое возможно при дистанционной форме КПТ. Применение КПТ ограничено небольшим числом специалистов [29]. К сожалению, в нашей стране КПТ проводится у относительно небольшого числа пациентов, что во много связано с тем, что клинические психологи редко входят в штат неврологических отделений и центров по ведению пациентов с хронической болью [21].

МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Мануальная терапия. В нашей стране большинство пациентов с хронической болью в спине проходят курсы мануальной терапии и (или) остеопатии, при этом только у небольшой части пациентов наблюдается стойкий положительный эффект, поэтому важно отметить, что мануальная терапия более эффективна, когда дополняется кинезиотерапией и психологическими методами [30]. Тем не менее мануальная терапия способна снизить интенсивность боли и улучшить функциональные возможности [30], она входит в рекомендации экспертов разных стран по ведению пациентов с хронической неспецифической болью в спине [12–14, 31]. Если пациент положительно относится к мануальной терапии, то ее использование в комплексном лечении обычно сопровождается существенным положительным эффектом [3]. Вероятно, положительный эффект от мануальной терапии выше у тех специалистов, которые дополняют манипуляции

лекарственной терапией, используют психологические методы и рекомендуют пациентам лечебные упражнения и пешие прогулки.

Иглорефлексотерапия (акупунктура) широко используется как дополнительный метод обезболивания при хронической боли в спине, особенно в Китае и ряде других стран. Вопрос об ее эффективности остается спорным, получены данные как об эффективности [32], так и бесполезности иглорефлексотерапии [33] по данным систематических обзоров. Вероятно, можно говорить о том, что если пациент положительно относится к иглорефлексотерапии, имеет положительный опыт от ее применения, то использование иглорефлексотерапии в комплексном лечении дает дополнительный положительный эффект [3].

Различные методы физиотерапевтического лечения (применение лазера, ультразвуковое лечение), вытяжение, массаж спины не имеют убедительных доказательств эффективности при хронической боли в спине [12–14, 22, 31]. Корсеты, бандажи и другие специальные ортопедические приспособления должны быть использованы только при наличии специальных ортопедических показаний, которые отмечаются лишь у небольшой части пациентов с хронической неспецифической болью в спине. Многие пациенты с болью в спине имеют положительный опыт от массажа мышц спины, поэтому его использование в комплексном лечении нередко дает дополнительный положительный эффект [3].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) наиболее часто используются для снижения интенсивности хронической боли в спине [34, 35]. По данным метаанализа 13 исследований, включившего 1 354 пациента с хронической болью в спине, показана эффективность НПВС в сравнении с плацебо в отношении уменьшения боли, повышения функциональной активности, улучшения физического качества жизни [35]. Персонализированный подход к назначению НПВС основывается на выяснении у пациента сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, используемых лекарственных средств, что позволяет выбрать для него наиболее безопасные НПВС. Важно отметить, что парентеральное применение НПВС не имеет преимуществ в отношении эффективности, но существенно уступает в безопасности, поэтому при хронической боли в спине целесообразно использовать пероральные формы НПВС, которые рекомендуются в минимальных терапевтических дозах и на короткий срок [34, 35]. Прием НПВС приводит к снижению боли, позволяя пациентам более активно и регулярно заниматься лечебными упражнениями, что следует использовать особенно в тех случаях, когда кинезиотерапия сопровождается существенным усилением боли.

Миорелаксанты могут быть использованы при хронической боли в спине в комбинации с НПВС для усиления противоболевого действия [36]. Применение миорелаксантов может уменьшить длительность приема НПВС и вследствие этого снизить возможные нежелательные побочные явления. Персонализированный подход включает учет индивидуальной переносимости тех или иных миорелаксантов.

Антидепрессанты часто используются у пациентов с хронической болью в спине, однако их использование остается спорным. Использование трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина уменьшает интенсивность боли при хронической боли в спине по данным одного систематического обзора [37] и, напротив, существенно не снижает боль и не улучшает функциональное состояние пациентов по данным другого обзора [38]. В клинических рекомендациях, подготовленных экспертами США, при хронической боли в спине рекомендуется дулоксетин [12], что основывается на результатах плацебо-контролируемого исследования, показавшего эффективность дулоксетина при хронической боли в нижней части спины [39].

Высокочастотная денервация (радиочастотная абляция) обсуждается как обезболивающее средство у пациентов с поражением нижних поясничных фасеточных суставов и КПС, если получен существенный положительный эффект от введения анестетиков в область суставов [22]. Имеются данные о том, что радиочастотная денервация нижних поясничных дорзальных и латеральных ветвей 1–3-х крестцовых корешков при поражении КПС сопровождается длительным (до 1 года) обезболивающим эффектом [4]. Персонализированный подход требует строгого отбора пациентов для проведения радиочастотной денервации КПС и фасеточных суставов [40]. Можно предположить, что радиочастотная денервация нижних поясничных и крестцовых корешков наиболее эффективна у пациентов, у которых отмечается значительное (на 70% и более) снижение боли после введения анестетиков, и нет существенных психологических и социальных факторов поддержания хронической боли.

Применение хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГА). Персонализированный подход к ведению пациентов с хронической болью в спине включает выявление у этих пациентов конкретной анатомической причины боли, например поражение фасеточных суставов и КПС, а также сочетанной суставной патологии. При остеоартрите коленного и тазобедренного суставов широко используются комбинированные препараты ГА и ХС, которые способны оказать обезболивающее действие и замедлить прогрессирование заболевания, оцениваемое по сужению суставной щели [41, 42]. При хронической неспецифической боли в спине в течение 3 нед. можно использовать Терафлекс® Адванс, который содержит 200 мг хондроитина сульфата,

250 мг глюкозамина сульфата и 100 мг ибупрофена (НПВС), а затем Терафлекс® (400 мг ХС и 500 мг ГА) длительно, что, с одной стороны, может оказать положительный обезболивающий эффект, а с другой стороны, не ассоциируется с высоким риском осложнений от длительного применения НПВС. Как уже отмечалось, хронические боли в спине часто вызваны поражением фасеточных суставов и КПС, поэтому можно предположить, что именно в этой группе пациентов комбинированные препараты ГА и ХС будут наиболее эффективны. Кроме этого, следует учитывать, что значительная часть пациентов с хронической болью в спине имеет сочетанную суставную патологию (остеоартрит коленного, тазобедренного или других суставов), которая усиливает имеющийся болевой синдром и требует дополнительного лечения, в качестве которого могут быть использованы комбинированные препараты ГА и ХС. Имеется положительный российский опыт применения ревматологами препаратов Терафлекс® и Терафлекс® Адванс при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты с хронической болью в спине часто имеют сочетанные заболевания, включая поражения суставов, эмоциональные расстройства, инсомнию, а также неправильные представления о причинах боли и методах ее преодоления. Персонализированный подход к ведению пациента с хронической болью в спине направлен на выявление сочетанных расстройств, их эффективное лечение и исправление ошибочных представлений, повышение физической и социальной активности пациентов. При хронической боли в спине требуется комплексный подход, включающий нелекарственные и лекарственные методы терапии с увеличением двигательной активности при психологической поддержке пациентов. К сожалению, персонализированный подход редко используется в реальной клинической практике, однако его использование может помочь пациентам, которые длительно не получают эффекта от терапии. MC

Номер одобрения: СН-20220624-99

Поступила / Received 28.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2022
Принята в печать / Accepted 14.06.2022

Список литературы / References

- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
- Maier C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet Neurol*. 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)309709](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)309709).
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области*. М.; 2018. 200 с. Режим доступа: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf. Parfenov V.A., Isaykin A.I. *Pain in the lumbar region*. Moscow; 2018. 200 p. (In Russ.) Available at: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
- Hansen H., Manchikanti L., Simopoulos T.T., Christo P.J., Gupta S., Smith H.S. et al. A systematic evaluation of the therapeutic effectiveness of sacroiliac joint interventions. *Pain Physician*. 2012;15(3):E247–E278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622913>.
- Stubbs B., Koyanagi A., Thompson T., Veronese N., Andre Carvalho A.F., Solomi M. et al. The epidemiology of back pain and its relationship with depression, psychosis, anxiety, sleep disturbances, and stress sensitivity: Data from 43 low-and middle-income countries. *Gen Hos Psychiatry*. 2016;43:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2016.09.008>.
- Croft P.R., Papageorgiou A.C., Ferry S., Thomas E., Jayson M.I., Silman A.J. Psychologic distress and low back pain. Evidence from a prospective study in the general population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(24):2731–2737. <https://doi.org/10.1097/00007632-199512150-00015>.
- Hung C.I., Liu C.Y., Fu T.S. Depression: an important factor associated with disability among patients with chronic low back pain. *Int J Psychiatry Med*. 2015;49(3):187–198. <https://doi.org/10.1177/0091217415573937>.
- Wertli M.M., Eugster R., Held U., Steurer J., Kofmehl R., Weiser S. Catastrophizing – a prognostic factor for outcome in patients with low back pain:

- A systematic review. *The Spine J.* 2014;14(11):2639–2657. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2014.03.003>.
9. Mathias J.L., Cant M.L., Burke A.L.J. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2018;52:198–210. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.05.023>.
 10. Campbell P., Tang N., McBeth J., Lewis M., Main C.J., Croft P.R. et al. The role of sleep problems in the development of depression in those with persistent pain: a prospective cohort study. *Sleep.* 2013;36(11):1693–1698. <https://doi.org/10.5665/sleep.3130>.
 11. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J.E.M., Ostelo R.W.J.G., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h444. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>.
 12. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.
 13. Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M. et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):493–505. <https://doi.org/10.7326/m16-2459>.
 14. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;(25):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
 15. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2019;(25):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
 16. van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Verhagen A.P., Ostelo R.W., Koes B.W., van Tulder M.W. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(2):193–204. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.002>.
 17. Niederer D., Mueller J. Sustainability effects of motor control stabilisation exercises on pain and function in chronic nonspecific low back pain patients: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS ONE.* 2020;15(1):e0227423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227423>.
 18. Malfliet A., Ickmans K., Huysmans E., Coppieters L., Willaert W., Van Bogaert W. et al. Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 3: Low Back Pain. *J Clin Med.* 2019;8(7):1063. <https://doi.org/10.3390/jcm8071063>.
 19. Hayden J.A., Wilson M.N., Stewart S., Cartwright J.L., Smith A.O., Riley R.D. et al. Exercise treatment effect modifiers in persistent low back pain: an individual participant data meta-analysis of 3514 participants from 27 randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 2020;54(21):1277–1278. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-101205>.
 20. O'Connor S.R., Tully M.A., Ryan B., Bleakley C.M., Baxter G.D., Bradley J.M., McDonough S.M. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(4):724–734. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.12.003>.
 21. Vanti C., Andreatta S., Borghi S., Guccione A.A., Pillastrini P., Bertozzi L. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil.* 2019;41(6):622–632. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1410730>.
 22. Парфенова Е.В. Инсомния и когнитивно-поведенческая терапия при хронической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;(4):119–124. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-119-124>.
 23. Parfenova E.V. Insomnia and cognitive behavioral therapy for chronic back pain. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2020;(4):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-119-124>.
 24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management.* 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59/resources/low-back-pain-and-sciatica-in-over-16s-assessment-and-management-pdf-1837521693637>.
 25. Monticone M., Ferrante S., Rocca B., Baiardi P., Farra F.D., Foti C. Effect of a long-lasting multidisciplinary program on disability and fear-avoidance behaviors in patients with chronic low back pain: results of a randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29(11):929–938. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31827fef7e>.
 26. Richmond H., Hall A.M., Copsey B., Hansen Z., Williamson E., Hoxey-Thomas N. et al. The effectiveness of cognitive behavioural treatment for non-specific low back pain: a systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0134192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134192>.
 27. Williams A.C.C., Fisher E., Hearn L., Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD007407. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007407.pub4>.
 28. Ho K.K.N., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Aquino Silva D., Miller C.B., Grunstein R., Simic M. Sleep interventions for osteoarthritis and spinal pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(2):196–218. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.014>.
 29. Tang N.K., Lereya S.T., Boulton H., Miller M.A., Wolke D., Cappuccio F.K. Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep.* 2015;38(11):1751–1764. <https://doi.org/10.5665/sleep.5158>.
 30. Knoerl R., Smith E.M.L., Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res.* 2016;38(5):596–628. <https://doi.org/10.1177/0193945915615869>.
 31. Hall A., Richmond H., Copsey B., Hansen Z., Williamson E., Jones G. et al. Physiotherapist delivered cognitive-behavioural interventions are effective for low back pain, but can they be replicated in clinical practice? A systematic review. *Disabil Rehabil.* 2018;40(1):1–9. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1236155>.
 32. Rubinstein S.M., de Zoete A., van Middelkoop M., Assendelft W.J., de Boer M.R., van Tulder M.W. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the Treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2019;364:l689. <https://doi.org/10.1136/bmj.l689>.
 33. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A., Randhawa K., Yu H., Varatharajan S. et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain.* 2017;21(2):201–216. <https://doi.org/10.1002/ejp.931>.
 34. Liu L., Skinner M., McDonough S., Mabire L., Baxter G.D. Acupuncture for Low Back Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:328196. <https://doi.org/10.1155/2015/328196>.
 35. Hutchinson A., Ball S., Andrews J., Jones G.G. The effectiveness of acupuncture in treating chronic non-specific low back pain: a systematic review of the literature. *J Orthop Surg Res.* 2012;7:36–44. <https://doi.org/10.1186/1749-799x-7-36>.
 36. Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res.* 2012;5:579–590. <https://doi.org/10.2147/jpr.s6775>.
 37. Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD012087. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012087>.
 38. van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D., Solway S., Bouter L.M. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(2):CD004252. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004252>.
 39. Staiger T.O., Gaster B., Sullivan M.D., Deyo R.A. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(22):2540–2545. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000092372.73527.BA>.
 40. Kuijpers T., van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Ostelo R., Verhagen A., Koes B.W., van Tulder M.W. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J.* 2011;20(1):40–50. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1541-4>.
 41. Skljarevski V., Zhang S., Desai D., Alaka K.J., Palacios S., Miazowski T., Patrick K. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain.* 2010;11(12):1282–1290. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.03.002>.
 42. Maas E.T., Juch J.N.S., Ostelo R., Groeneweg J.G., Kallewaard J.-W., Koes B.V. et al. Cost-Effectiveness of Radiofrequency Denervation for Patients With Chronic Low Back Pain: The MINT Randomized Clinical Trials. *Value Health.* 2020;23(5):585–594. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.12.009>.
 43. Wandel S., Juni P., Tendal B., Nuesch E., Villiger P.M., Welton N.J. et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Br Med J.* 2010;341:c4675. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4675>.
 44. Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А., Баранов А.А., Трофимов Е.А. Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования. *Современная ревматология.* 2020;(3):71–78. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-71-78>.
 45. Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А., Баранов А.А., Трофимов Е.А. The efficiency of treatment with a combined chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride drug for knee and hip osteoarthritis: intermediate results of a Russian observational study. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2020;(3):71–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-71-78>.

Информация об авторах:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, врач-невролог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; vladimirparfenov@mail.ru

Парфенова Елена Владимировна, клинический психолог, Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 43; helen41131@rambler.ru

Information about the authors:

Vladimir A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Neurologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; vladimirparfenov@mail.ru

Elena V. Parfenova, Clinical Psychologist, Soloviev Research and Practical Psychoneurology Center; 43, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia; helen41131@rambler.ru

Информационная перегрузка и нарушения сна

П.В. Пчелина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5051-2106>, polbox@mail.ru

В.А. Сурсаев, <https://orcid.org/0000-0002-1065-9058>, vladislav.sursaev@gmail.com

М.Г. Полуэктов, <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>, polouekt@mail.ru

Университетская клиническая больница №3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

В связи с глобализацией и переходом людей к информационному обществу стали проявляться негативные стороны этих процессов, а именно появление практически неограниченного доступа к огромному количеству информации. Информационная перегрузка – явление, при котором объемы поступающей информации превосходят объективные возможности ее восприятия. Стоит вопрос влияния этого процесса на здоровье человека, в частности на сон. В статье представлен обзор видов информационной перегрузки, путей передачи информации, механизмов влияния на субъективную оценку своего состояния и возникновения нарушений сна. Рассмотрены такие явления, как думскроллинг, коммуникативная перегрузка, недоверие к цифровой безопасности, кибернасилие, цифровое неравенство как медиаторы либо следствие информационной перегрузки. Данная тема привлекла интерес на фоне пандемии COVID-19, поскольку изоляция, ограничение двигательной активности, увеличение времени, проводимого за экраном, стали важными предикторами не только нарушений сна, но и других проблем со здоровьем. Объектами исследования чаще всего становятся подростки, молодые люди до 35 лет (поколение Z) как самые активные пользователи смартфонов, мессенджеров, социальных сетей и других средств массовой информации и коммуникации. Поднята проблема предоставления противоречивой информации для пользователей социальных сетей разных регионов проживания и социально-экономических уровней. Рассмотрен вопрос связи информационной перегрузки с психологическим состоянием, тревогой, депрессией, другими психофизиологическими нарушениями. Большинство исследователей сходятся во мнении, что способами решения описанных проблем являются ограничение времени использования информационных ресурсов и количества потребляемого контента в сутки, соблюдение гигиены сна. Для определения патофизиологических механизмов влияния стресса на сон требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: информационная перегрузка, инсомния, тревожные расстройства, депрессия, COVID-19, средства массовой информации, социальные сети

Для цитирования: Пчелина П.В., Сурсаев В.А., Полуэктов М.Г. Информационная перегрузка и нарушения сна. *Медицинский совет*. 2022;16(11):54–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-54-60>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information overload and sleep disorders

Polina V. Pchelina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5051-2106>, polbox@mail.ru

Vladislav A. Sursaev, <https://orcid.org/0000-0002-1065-9058>, vladislav.sursaev@gmail.com

Mikhail G. Poluektov, <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>, polouekt@mail.ru

University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract

Due to the processes of globalization and transition to the information society their negative effects started to become apparent, namely virtually unlimited access to an abundance of information. Information overload occurs when the amount of information exceeds the perceptual abilities of accepting human being. It questions the impact of this process on health and sleep. Such phenomena as mind scrolling, communicative overload, distrust of digital security, cyber violence, digital inequality as mediators or consequences of information overload are considered. This article reviews the types of the information overload, ways of disseminating information, mechanisms of influence on the self-rated health and psychological condition and sleep, connections with anxiety and depression. This subject became especially relevant in the context of COVID-19 pandemic, since isolation, restriction of motor activity, and increased time spent behind the screen have become important predictors not only of sleep disorders, but also of other health problems. The article addresses the issue of subjects of studies are usually teenagers and people under 35 (generation Z), as the most active smartphones, messengers, social networks and mass media users. The problem of providing unfair information to users of social networks of different regions of residence, socio-economic levels is raised. Most scientists agree that the ways to solve the described problems are to limit the time behind the screen, the amount of content consumed per day, and compliance with sleep hygiene. Additional studies are required to determine the exact pathophysiological mechanisms of the effect of stress on sleep.

Keywords: information overload, insomnia, anxiety disorders, depression, mass media, social networks, COVID-19

For citation: Pchelina P.V., Sursaev V.A., Poluektov M.G. Information overload and sleep disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-54-60>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Упоминания о вреде слишком большого объема информации были зафиксированы еще в древние времена. «А сверх того, сын мой, остерегайся составлять много книг – конца не будет; а много читать – утомительно для плоти», – Экклезиаст, предположительно 450 г. до н. э. «Обилие книг является отвлечением внимания», – Сенека Старший, I в. н. э. Однако активно стали задумываться о данной проблеме во второй половине XX в. Это связано с появлением все большего количества источников информации, прежде всего средств массовой информации (СМИ) и социальных сетей. Техническое развитие и обеспеченность населения гаджетами делают информацию все более доступной. Количество пользователей интернета в 2021 г. превысило 5,2 млрд чел.¹ Особое внимание ученых привлекает возрастная группа до 35 лет, состоящая из наиболее активных пользователей мессенджеров, социальных сетей, различных СМИ. Поперечные исследования частоты использования гаджетов в ночное время показывают прогрессирующий рост этого показателя среди подростков: в 2010 г. она составляла 60% среди подростков Великобритании, а в 2018 г. в той же возрастной группе этот показатель увеличился до 75% [1].

Цель данной статьи – определить виды информационной перегрузки, найти связи между активным использованием социальных сетей и нарушениями сна, предположить механизмы таких нарушений.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИНФОРМАЦИОННОЙ ПЕРЕГРУЗКОЙ

Информационная перегрузка определяется как ситуация, в которой индивид не способен или только частично способен воспринимать, анализировать, оценивать, обрабатывать и использовать поступающую к нему избыточную информацию [2]. Информационная перегрузка обычно создает у пользователя негативные эмоции, ощущение неопределенности, собственной несостоятельности [3]. Это может быть связано с потерей доверия к источникам, необходимостью дополнительных затрат времени и сил на перепроверку информации [4]. Помимо влияния на эмоциональное состояние человека, информационная перегрузка влияет на объективные показатели трудоспособности, затрудняя принятие решений.

В связи с феноменом информационной перегрузки следует рассмотреть и другие явления, которые являются либо ее причинами, либо следствиями.

Думскроллинг – феномен траты чрезмерного количества экранного времени, посвященного поглощению негативных новостей. Чувство неопределенности, возникающее из-за ожидания того, что новости могут быть плохими, становится настолько невыносимым, что у человека возникает навязчивое желание получить подтверждение этой идее. Это приводит к тому, что он прове-

ряет новостные ленты в поисках плохих новостей. Такой способ справиться с неприятным чувством неопределенности превращается в замкнутый круг, так как в скором времени новости обновляются, и чувство неопределенности возвращается. Думскроллинг является одной из прямых причин информационной перегрузки и негативных эмоциональных реакций.

Недоверие к цифровой безопасности – широко распространенное опасение того, что информация, получаемая от человека при использовании интернет-ресурсов, в дальнейшем может быть использована против него, в частности, посредством контекстной рекламы, алгоритмов рекомендаций в сервисах, таких как YouTube. Контроль над информацией со стороны компаний, наделенных цифровыми технологиями, превратился в растущую опасность для онлайн-покупателей и пользователей социальных сетей. Чем больше пользователи цифровых технологий ощущают отсутствие контроля над потребляемой ими информацией, тем сильнее будут их негативные эмоции.

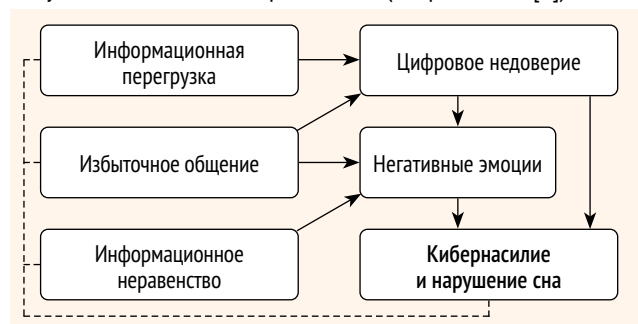
Кибернасилие – намеренные оскорбления, угрозы, диффамации и сообщение другим компрометирующих данных с помощью современных средств коммуникации. Кибернасилие может быть импульсивным или преднамеренным, однако оно неизменно повышает уровень тревоги среди потребителей информационных ресурсов. Когда доступом к достоверной информации преднамеренно манипулируют в течение продолжительного времени, взаимные недовольства и претензии могут иметь негативные социальные последствия [5].

Информационное неравенство – зависимость содержания получаемой информации от региона проживания и социально-экономического уровня пользователя. Это мешает пользователям получать полную информацию и правильно анализировать ее. Схема влияния факторов информационной нагрузки на развитие нарушений сна представлена на *рис. 1*.

Предположительное влияние информационной перегрузки на сон может быть связано с тремя группами факторов [6]. Во-первых, использование социальных сетей может напрямую вытеснить сон; например, если человек допоздна публикует фото в Instagram, время сна может сократиться. Во-вторых, использование социальных сетей может способствовать эмоциональному, когнитивному

● **Рисунок 1.** Адаптированная теоретическая модель возникновения кибернасилия и нарушений сна (адаптировано из [5])

● **Figure 1.** An adapted theoretical model for the occurrence of cyber violence and sleep disorders (adapted from [5])



¹ Internet usage statistics The Internet Big Picture World Internet Users and 2022 Population Stats. Available at: <https://www.internetworldstats.com/stats.htm>.

и (или) физиологическому возбуждению. Например, просмотр провокационного видео или участие в спорной дискуссии непосредственно перед сном мешают расслабиться и нарушают сон [7]. В-третьих, яркий свет, излучаемый экранами портативных устройств, может негативно влиять на циркадные ритмы. Излучение дисплеев значительно представлено в коротковолновой части светового спектра, которая подавляет вечернюю секрецию мелатонина. Поведенческий паттерн использования интернет-ресурсов закрепляется за счет того, что мозг воспринимает поиск и получение информации как удовольствие, что вызывает выделение стимулирующего и вознаграждающего нейромедиатора дофамина [7, 8]. Ниже приведен обзор научных исследований, в которых рассматривалось влияние разных аспектов информационной перегрузки на сон.

ЭКРАННОЕ ВРЕМЯ И СОН

Связь между субъективными нарушениями сна и продолжительностью использования цифровых СМИ была подтверждена в проспективном исследовании 1788 молодых людей 19–32 лет. Авторы показали, что риск нарушений сна значимо повышался при увеличении времени и частоты просмотра цифровых СМИ [7]. Авторы исследования отмечают важность разделения видов активности в социальных сетях в будущих исследованиях. Например, времяпрепровождение в социальных сетях может быть пассивным (проводимым в основном за просмотром профилей других людей) или, наоборот, активным. Различные модели поведения могут оказывать разное влияние на сон. Аналогичным образом некоторые люди склонны к спокойному взаимодействию в социальных сетях, в то время как другие – к эмоционально окрашенным взаимодействиям, которые с большей вероятностью могут ухудшить сон.

Более низкое качество сна ассоциировано именно с ночным использованием гаджетов/цифровых устройств. Авторы крупного исследования по изучению влияния экранного времени на показатели сна у студентов колледжей и университетов ($n = 49\,051$) подтвердили статистически значимую связь между временем, проводимым перед экраном гаджета, с меньшей продолжительностью и худшим качеством сна. Наиболее сильное влияние на сон оказывало экранное время в период после укладывания в постель. Участники, проводившие менее 7 мин экранного времени в постели, имели наилучший профиль сна среди всех опрошенных. У тех из них, кто проводил перед экраном более 50 мин, эффективность сна (отношение времени сна ко времени, проведенному в постели, норма $> 85\%$) снижалась до менее 83%, что говорит о клинически значимом ухудшении. Инсомния, соответствующая критериям классификации DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания), чаще развивалась у тех участников, которые сообщали о значительной зависимости от социальных медиа [9].

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИНФОРМАЦИОННОЙ ПЕРЕГРУЗКИ

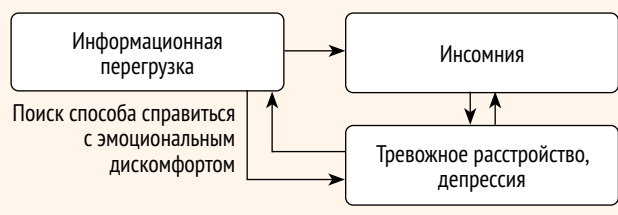
Информационная перегрузка создает предпосылки к усилению тревожности и депрессивных симптомов. Показано, что проявления инсомнии присутствуют у 24–43% пациентов с тревожными расстройствами [10]. Существует множество доказательств наличия общих биологических процессов, лежащих в основе этих состояний. Обнаружены связи между тревожностью и инсомнией на генном, нейрональном и органном уровнях организации. На органном и системном уровнях патофизиологическое сходство тревоги и инсомнии определяется повышенной возбудимостью корковых структур, вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [11]. В регуляцию сна и развитие страха и тревоги вовлечены голубое пятно, расположенное в ромбовидной ямке, ГАМКергическая система, серотонинергические нейроны ретикулярной формации, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система [10]. Гены, ассоциированные с развитием инсомнии и тревожных расстройств, совпадают на 100% [12]. Это говорит о том, что инсомния и тревога с высокой вероятностью коморбидны и связаны между собой одним патогенетическим механизмом.

Депрессивные симптомы также характеризуются высокой коморбидностью с нарушениями сна. Жалобы на проблемы со сном предъявляют более 80% пациентов с депрессией [13]. Несмотря на то что вопрос, что является первичным – инсомния или депрессия, остается нерешенным, имеющиеся данные о нейрофизиологических находках при депрессивных и инсомнических жалобах (уменьшение доли глубокого сна и снижение мощности дельта-волн в медленном сне) могут говорить об общем механизме их развития, а также об их взаимоусиливающем действии. С нейробиологической точки зрения связь между инсомнией и депрессией может осуществляться через дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Другим потенциальным связующим звеном может быть широко представленная в головном мозге серотонинергическая система, отвечающая за переход от бодрствования ко сну и участвующая в поддержании быстрого сна [14].

Связь между информационной нагрузкой, нарушениями сна и аффективными расстройствами может возникать и взаимно усиливаться на психологическом уровне.

Дневные симптомы инсомнии (ухудшение настроения, памяти и внимания) снижают возможности человека справиться со стрессовыми факторами повседневной жизни, увеличивают риск неблагоприятных событий или неадекватных ответов на них, создают ощущение потери контроля, беспомощности и безнадежности. Дискомфорт, вызванный нарушениями сна, обострением тревоги или депрессии, вынуждает пациента искать способ отвлечься. Самым простым и доступным способом нередко является очередное погружение в социальные сети или новостную ленту. Взаимодействие поведения, эмоциональных расстройств и нарушений сна представлено на рис. 2.

● **Рисунок 2.** Схема взаимодействия факторов информационной нагрузки, аффективных расстройств и инсомнии
 ● **Figure 2.** A scheme of interaction between information load factors, affective disorders, and insomnia



В исследованиях показано, что использование социальных сетей в ночное время ассоциировано не только с плохим качеством сна, но и с тревогой и депрессией. Авторы одного из исследований утверждают, что использование подростками социальных сетей поздно ночью приводит к более позднему отходу ко сну и его ухудшению, что, в свою очередь, способствует развитию тревоги и депрессии [15]. Другие авторы выдвигают гипотезу о том, что подростки с эмоциональными проблемами могут обратиться к социальным сетям в постели в качестве снотворного или простого способа регулирования настроения [16]. Исследование 467 подростков 11–17 лет показало высокую распространенность повышенной тревожности (47%) и депрессии (21%), а также некачественного сна (35%) [17]. Использование социальных сетей в вечернее время и эмоциональная вовлеченность в этот процесс были также достоверно связаны с качеством сна [17]. Подростки из исследуемой группы испытывали более высокую тревогу и невозможность расслабиться именно из-за отсутствия подключения к социальной сети, страха пропустить новое сообщение или новый контент, что могло быть дополнительным фактором, ухудшавшим сон. Распространенность этих симптомов оказалась выше, чем в исследованиях, проведенных ранее [18, 19]. Предыдущие исследования показали, что социальное давление, требующее постоянного пребывания в Сети, приводило к тому, что молодые люди испытывали чувство стресса, вины и изоляции, когда они не отвечали на сообщения немедленно [20]. Использование мессенджеров является даже большей проблемой по сравнению с использованием СМИ. Это связано с тем, что многие формы социальных сетей включают интерактивное экранное время, которое может быть более стимулирующим и увлекательным и, следовательно, потенциально вредным для сна по сравнению с более пассивными видами деятельности, такими как просмотр телепередач и чтение [21].

Есть некоторые доказательства обратной связи проблем со сном и продолжительности использования технологий и медиа [22]. Так, в одном исследовании сообщалось, что использование медиа в качестве снотворного является обычной практикой среди подростков [16]. Вероятно, следующие два фактора являются взаимозависимыми: трудности со сном могут привести к увеличению использования социальных сетей, что, в свою очередь, может привести к большему количеству проблем со сном [7].

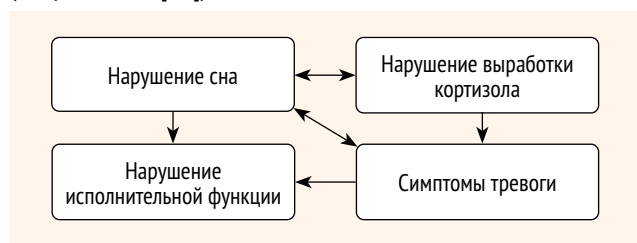
Одним из важных механизмов развития инсомнии на фоне полного благополучия при использовании социальных сетей может являться механизм гиперактивации. Гиперактивация представляет собой избыточную работу мозговых систем организации бодрствования (центров бодрствования), что затрудняет наступление сна или приводит к частым пробуждениям [23]. Это состояние может сопровождать человека на протяжении всей жизни или же развиться после воздействия триггерных факторов [24].

Базовой моделью патогенеза инсомнии является теория трех П [25]. Такое название она получила в связи с тем, что рассматривает три группы факторов, определяющих развитие инсомнии: предрасполагающие (predisposing), провоцирующие (precipitating) и поддерживающие (perpetuating). Факторы первой группы служат фоном для развития заболевания. Они могут сопровождать человека всю жизнь, нарастая и ослабевая, но не вызывая значительных нарушений сна. Дебют инсомнии связан с воздействием провоцирующих факторов и в остром периоде нарушения сна является реакцией на негативное воздействие (стрессор). Разрешение провоцирующих факторов или адаптация к ним приводят к уменьшению проявлений инсомнии, однако наличие предраспозиции снижает адаптационные возможности пациента и повышает риск проявления поддерживающих факторов и хронизации инсомнии [24]. Хронической считается инсомния, продолжающаяся более 3 мес. Предположительно информационную перегрузку можно отнести к каждому из этих факторов в зависимости от полученного стресса. Гипотеза требует подтверждения дальнейшими исследованиями.

Метаанализ R. Cox et al. показал связь нарушений сна с состояниями, ассоциированными с тревогой: генерализованным тревожным расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством, паническим расстройством, фобическим расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством, социальным тревожным расстройством. Каждое из коморбидных состояний характеризовалось специфическими нарушениями сна, однако для всех расстройств было характерно снижение субъективного качества, общего времени и длительности сна [26]. Предложена модель, связывающая сон и тревожные расстройства (рис. 3).

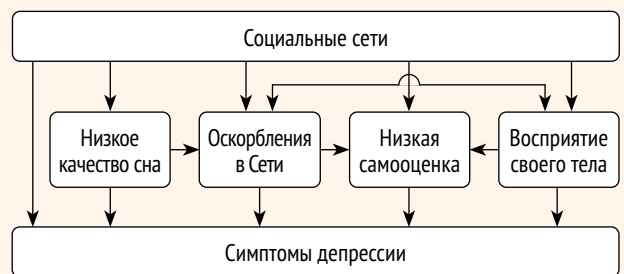
● **Рисунок 3.** Модель потенциальных механизмов связи нарушений сна и заболеваний, ассоциированных с тревогой (адаптировано из [26])

● **Figure 3.** A model of potential mechanisms for the association between sleep disorders and anxiety-associated diseases (adapted from [26])



● **Рисунок 4.** Гипотеза взаимосвязи использования социальных сетей с развитием депрессивной симптоматики (адаптировано из [27])

● **Figure 4.** A hypothesis to describe the relationship between the use of social media and subsequent depressive symptoms (adapted from [27])



В исследовании Y. Kelly et al. (2019) устанавливались взаимосвязи использования социальных сетей, нарушений сна и депрессивной симптоматики среди подростков. Низкое качество сна, оскорбления в Сети и нарушения восприятия собственного тела были независимыми факторами усиления депрессивных симптомов [27]. Авторы видят организацию взаимосвязи этих факторов следующим образом (рис. 4).

Низкая самооценка является одним из ключевых факторов развития депрессии. Среди подростков, активно пользующихся социальными сетями, низкая самооценка может быть частично вызвана плохим сном [28].

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПЕРЕГРУЗКА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

Особое внимание исследователей привлекло изменение повседневных привычек людей, таких как ритм сна и бодрствования, использование цифровых медиа и восприятие времени на фоне ограничительных мер при пандемии COVID-19. Так, по данным исследования N. Cellini et al., в этот период 24,2% опрошенных пациентов имели симптомы депрессии и 32,6% – тревоги; частота использования гаджетов за 2 ч перед сном выросла с 27 до 31 сессии в неделю. Причем было выявлено существенное ухудшение качества сна в период изоляции без различий между работающими людьми и студентами. Уже на второй неделе карантина ритмы сна и бодрствования заметно изменились: люди ложились спать и просыпались позже, проводили больше времени в постели и при этом сообщали о более низком качестве сна. Снижение качества сна было сильнее выражено у людей с более высоким уровнем симптоматики депрессии, тревоги и стресса [29]. Целевая группа Европейской академии когнитивно-поведенческой терапии инсомнии в качестве основных факторов, влияющих на привычки сна во время полной изоляции, назвала снижение количества солнечного света в сутки, снижение физической активности и психологический стресс [30].

С целью лучшего понимания влияния качества и количества получаемой информации на психологиче-

ское состояние H. Liu et al. (2021) изучили негативные аспекты информационной перегрузки новостями о пандемии COVID-19 через социальные медиа. Были выдвинуты несколько теорий формирования технологического стресса среди населения до 35 лет. Результаты показывают, что воспринимаемая информационная перегрузка о пандемии новой коронавирусной инфекции в цифровых СМИ усилила усталость от социальных сетей и страх перед заболеванием [31]. Пользователи получили доступ к большому количеству информации о COVID-19 из новостных порталов во время карантина в период пандемии, во-первых, из-за беспрецедентности этой пандемии, а во-вторых, из-за решающей роли цифровых медиа в потреблении информации [32, 33]. С точки зрения пользователей, информационная перегрузка вызвала психологический дискомфорт, что привело к усталости пользователей от социальных сетей и способствовало намерению испытуемых прекратить пользоваться цифровыми СМИ. Этот вывод согласуется с предыдущими исследованиями и подчеркивает пагубное воздействие информационной перегрузки при пандемии на психологическое благополучие отдельных пользователей социальных сетей во время глобального кризиса в области здравоохранения [34, 35].

Вариантами решения проблемы информационной перегрузки могут быть различные поведенческие стратегии, например, отключение уведомлений, ограничение времени, проводимого за экраном. Разрабатываются и технические решения этой проблемы: интуитивно понятный дизайн сайтов и приложений, делегирование задач по переработке части информации искусственному интеллекту, фильтрация поступающей к пользователю информации.

Когнитивно-поведенческий подход может помочь человеку выявить типичные паттерны, в которых поиск информации мешает справиться со стрессом и начинает только усиливать тревожность и депрессию. Для того чтобы разорвать этот замкнутый круг, пациенту можно предложить поискать другие способы справиться со стрессом: спорт, прогулка, общение с близкими. Полезными могут оказаться релаксационные техники, которые помогут переключить внимание с поиска информации. К таким релаксационным техникам могут относиться тренировки мышечной релаксации, майндфулнесс / практики осознанности, медитация. Самой простой поведенческой рекомендацией, которую врач может дать пациенту с нарушениями сна вследствие информационной перегрузки, является прекращение чтения социальных сетей, новостей и использования гаджетов за час до укладывания.

Когнитивно-поведенческие методы являются самыми безопасными и патогенетически обоснованными способами защиты от информационной перегрузки и вызванных ею нарушений сна. Ввиду нехватки специалистов когнитивно-поведенческой терапии или в случаях, когда такая терапия недостаточна или неприменима, врач, наряду с рекомендациями по подготовке ко сну, может назначить снотворные средства.

При нарушениях сна могут использоваться препараты класса агонистов ГАМК_A-рецепторов (гамма-аминомасляная кислота), антигистаминные препараты, антидепрессанты, антиконвульсанты, нейролептики, препараты мелатонина. Выбор лекарственного препарата осуществляется с учетом возможной пользы и рисков побочных эффектов, наличия сопутствующих заболеваний и другого лечения, комплаентности пациента. Одним из эффективных и безопасных антигистаминных препаратов, который можно использовать как при острой инсомнии, так и для ситуативного приема при хронической инсомнии, является доксиламин. Препарат Реслип (АО «Алиум», Биннофарм Групп, Россия) содержит действующее вещество доксиламин². Результаты проведенного открытого многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования эффективности препарата Реслип продемонстрировали, что отечественный препарат не уступает по эффективности и безопасности оригинальному лекарственному средству [36].

² Государственный реестр лекарственных средств. Реслип®. Номер ЛП-№(000580)-(PF-RU). Дата регистрации 16.02.2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=e8a018ee-6f1d-477d-9b8d-7858a9442e8b.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информационная перегрузка в условиях современного открытого общества действительно является фактором, способствующим развитию нарушений сна. Для улучшения сна в этом случае рекомендуется ограничивать количество потребляемого контента в сутки и время, проводимое за экраном, соблюдать гигиену сна. Назначение пациенту лекарственных препаратов, например блокатора центральных гистаминовых рецепторов Реслип, также способствует коррекции преходящих нарушений сна, в том числе вызванных информационной перегрузкой.

Точные патофизиологические механизмы влияния информационной перегрузки на эмоциональное состояние человека и его сон пока остаются неизвестными, в частности, не определена зависимость уровня стресса от способа получения информации, что может представлять собой предмет дальнейших исследований.

Поступила / Received 19.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2022

Принята в печать / Accepted 10.06.2022

Список литературы / References

- Mireku M.O., Barker M.M., Mutz J., Dumontheil I., Thomas M.S.C., Rössli M. et al. Night-time screen-based media device use and adolescents' sleep and health-related quality of life. *Environ Int.* 2019;124:66–78. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.069>.
- Yihong R., Caixia W. On knowledge information service facing information anxiety. *Intelligence Theory and Practice.* 2010;33(5):64–67. (In Chinese). <https://doi.org/10.16353/j.cnki.1000-7490.2010.05.010>.
- Rodon C., Congard A. Measuring situational anxiety related to information retrieval on the web among English-speaking internet users. *Interact Comput.* 2019;31(5):480–491. <https://doi.org/10.1093/iwc/iwz031>.
- Naveed A.M., Anwar M. Towards information anxiety and beyond. *Webology.* 2020;17(1):65–80. <https://doi.org/10.14704/WEB/V17I1/a208>.
- Fan M., Huang Y., Qalati S.A., Shah S.M.M., Ostic D., Pu Z. Effects of information overload, communication overload, and inequality on digital distrust: a cyber-violence behavior mechanism. *Front Psychol.* 2021;12:643981. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.643981>.
- Cain N., Gradsar M. Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review. *Sleep Med.* 2010;11(8):735–742. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.006>.
- Levenson J.C., Shensa A., Sidani J.E., Colditz J.B., Primack B.A. The association between social media use and sleep disturbance among young adults. *Prev Med.* 2016;85:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.01.001>.
- Krach S., Paulus F.M., Bodden M., Kircher T. The rewarding nature of social interactions. *Front Behav Neurosci.* 2010;4:22. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00022>.
- Hjertland G.J., Skogen J.C., Hysing M., Sivertsen B. The Association between self-reported screen time, social media addiction, and sleep among Norwegian university students. *Front Public Health.* 2021;9:794307. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.794307>.
- Uhde T.W., Cortese B.M. Anxiety and insomnia. In: Zvolensky M.J., Smits J.A.J. *Anxiety in health behaviors and physical illness. Series in anxiety and related disorders.* New York: Springer; 2008, pp. 105–127. https://doi.org/10.1007/978-0-387-74753-8_5.
- Bonnet M.H., Arand D.L. Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev.* 2010;14(1):9–15. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.05.002>.
- Lind M.J., Hawn S.E., Sheerin C.M., Aggen S.H., Kirkpatrick R.M., Kendler K.S., Amstadter A.B. An examination of the etiologic overlap between the genetic and environmental influences on insomnia and common psychopathology. *Depress Anxiety.* 2017;34(5):453–462. <https://doi.org/10.1002/da.22587>.
- Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007;433:104–115. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00968.x>.
- Van IJzendoorn M.H., Caspers K., Bakermans-Kranenburg M.J., Beach S.R., Philibert R. Methylation matters: interaction between methylation density and serotonin transporter genotype predicts unresolved loss or trauma. *Biol Psychiatry.* 2010;68(5):405–407. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.008>.
- Jackson M.L., Sztendur E.M., Diamond N.T., Byles J.E., Bruck D. Sleep difficulties and the development of depression and anxiety: a longitudinal study of young Australian women. *Arch Womens Ment Health.* 2014;17(3):189–198. <https://doi.org/10.1007/s00737-014-0417-8>.
- Eggermont S., Van den Bulck J. Nodding off or switching off? The use of popular media as a sleep aid in secondary-school children. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(7–8):428–433. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2006.00892.x>.
- Woods H.C., Scott H. #Sleepyteens: Social media use in adolescence is associated with poor sleep quality, anxiety, depression and low self-esteem. *J Adolesc.* 2016;51:41–49. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2016.05.008>.
- Banjanin N., Banjanin N., Dimitrijevic I., Pantic I. Relationship between internet use and depression: Focus on physiological mood oscillations, social networking and online addictive behavior. *Comput Hum Behav.* 2015;43:308–312. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2014.11.013>.
- Pantic I., Damjanovic A., Todorovic J., Topalovic D., Bojovic-Jovic D., Ristic S., Pantic S. Association between online social networking and depression in high school students: behavioral physiology viewpoint. *Psychiatr Danub.* 2012;24(1):90–93. Available at: http://www.psychiatria-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol24_no1/dnb_vol24_no1_90.pdf.
- Thomé S., Dellve L., Härenstam A., Hagberg M. Perceived connections between information and communication technology use and mental symptoms among young adults – a qualitative study. *BMC Public Health.* 2010;10:66. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-66>.
- Hale L., Guan S. Screen time and sleep among school-aged children and adolescents: a systematic literature review. *Sleep Med Rev.* 2015;21:50–58. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.07.007>.
- Tavernier R., Willoughby T. Sleep problems: predictor or outcome of media use among emerging adults at university? *J Sleep Res.* 2014;23(4):389–396. <https://doi.org/10.1111/jsr.12132>.
- Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(Suppl. 5):S7–10. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.26929>.
- Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Хроническая инсомния: современная модель «трех П» и основанные на ней методы лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(12):141–147. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511512141-147>.
- Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Chronic insomnia: treatment methods based on the current “3P” model of insomnia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(12):141–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201511512141-147>.
- Spielman A.J., Caruso L.S., Glovinsky P.B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am.* 1987;10(4):541–553. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(18\)30532-X](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(18)30532-X).
- Cox R.C., Olatunji B.O. Sleep in the anxiety-related disorders: A meta-analysis of subjective and objective research. *Sleep Med Rev.* 2020;51:101282. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101282>.
- Kelly Y., Zilanawala A., Booker C., Sacker A. Social media use and adolescent mental health: findings from the UK millennium cohort study. *EClinicalMedicine.* 2019;6:59–68. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.12.005>.

28. Fredriksen K., Rhodes J., Reddy R., Way N. Sleepless in Chicago: tracking the effects of adolescent sleep loss during the middle school years. *Child Dev.* 2004;75(1):84–95. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00655.x>.
29. Cellini N., Canale N., Mioni G., Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res.* 2020;29(4):e13074. <https://doi.org/10.1111/jsr.13074>.
30. Altena E., Baglioni C., Espie C.A., Ellis J., Gavrilloff D., Holzinger B. et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J Sleep Res.* 2020;29(4):e13052. <https://doi.org/10.1111/jsr.13052>.
31. Liu H., Liu W., Yoganathan V., Osburg V.S. COVID-19 information overload and generation Z's social media discontinuance intention during the pandemic lockdown. *Technol Forecast Soc Change.* 2021;166:120600. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2021.120600>.
32. Ireton C., Posetti J. *Journalism, fake news & disinformation: handbook for journalism education and training*. UNESCO Publishing; 2018. 128 p. Available at: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000265552>.
33. Islam A.K.M.N., Laato S., Talukder S., Sutinen E. Misinformation sharing and social media fatigue during COVID-19: An affordance and cognitive load perspective. *Technol Forecast Soc Change.* 2020;159:120201. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2020.120201>.
34. Van den Bulck J., Custers K. Television exposure is related to fear of avian flu, an Ecological Study across 23 member states of the European Union. *Eur J Public Health.* 2009;19(4):370–374. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp061>.
35. Zhang H., Lu Y., Gupta S., Zhao L. What motivates customers to participate in social commerce? The impact of technological environments and virtual customer experiences. *Inf Manag.* 2014;51(8):1017–1030. <https://doi.org/10.1016/j.im.2014.07.005>.
36. Мельников А.Ю., Лаврик С.Ю., Бикбулатова Л.Ф., Рагинене И.Г., Иванова Я.А., Захаров А.В. Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии: многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2017;117(4–2):56–59. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174256-59>.
- Melnikov A.Yu., Lavrik S.Yu., Bikbulatova L.F., Raginene I.G., Ivanova Ya.A., Zakharov A.V. Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(4–2):56–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174256-59>.

Информация об авторах:

Пчелина Полина Валерьевна, к.м.н., врач-невролог отделения медицины сна Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, Университетская клиническая больница №3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; polbox@mail.ru

Сурсаев Владислав Александрович, врач-ординатор отделения медицины сна Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, Университетская клиническая больница №3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; vladislav.sursaev@gmail.com

Полуэкт Михаил Гурьевич, к.м.н., заведующий отделением медицины сна Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, Университетская клиническая больница №3 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; polouekt@mail.ru

Information about the authors:

Polina V. Pchelina, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Department of Sleep Medicine, Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; polbox@mail.ru

Vladislav A. Sursaev, Resident Physician, Department of Sleep Medicine, Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; vladislav.sursaev@gmail.com

Mikhail G. Polouektov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Sleep Medicine, Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, University Clinical Hospital No. 3, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; polouekt@mail.ru

Бессонница: факторы риска, половозрастные особенности и подходы к терапии

Н.В. Пизова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

А.В. Пизов², <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>, avpizov@yandex.ru

И.Н. Соловьев¹, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

Резюме

Бессонница – это распространенное клиническое состояние, характеризующееся трудностями засыпания или поддержания сна, сопровождающееся такими симптомами, как раздражительность или утомляемость во время бодрствования. Бессонница часто подразделяется на подтипы по преобладающему симптому. Бессонница является фактором риска развития других соматических и психических расстройств, таких как цереброваскулярные заболевания, гипертония, сахарный диабет, депрессия, и вызывает увеличение расходов на здравоохранение. Учитывая двунаправленную связь развития бессонницы и других соматических и психических заболеваний, возможно использовать термин «коморбидная бессонница». Этиология и патофизиология бессонницы включают генетические, экологические, поведенческие и физиологические факторы. Целями лечения бессонницы являются улучшение количественных и качественных аспектов сна, уменьшение дистресса и беспокойства, связанных с плохим сном, и улучшение дневной функции. Эффективные методы лечения бессонницы включают поведенческие, когнитивные и фармакологические вмешательства. Простые поведенческие вмешательства возможны в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, но отсутствие обучения этим методам ограничивает их использование. Среди фармакологических вмешательств больше всего доказательств существует для препаратов-агонистов бензодиазепиновых рецепторов, хотя постоянные опасения сосредоточены на их безопасности по сравнению с умеренной эффективностью. В качестве снотворных используются различные «натуральные» и безрецептурные препараты, например на основе мелатонина. По возможности следует использовать поведенческие методы лечения, а лекарства следует ограничивать минимальными необходимыми дозой и продолжительностью.

Ключевые слова: бессонница, факторы риска, половозрастные особенности, коморбидность, терапия

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов А.В., Соловьев И.Н. Бессонница: факторы риска, половозрастные особенности и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2022;16(11):62–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-62-70>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Insomnia: risk factors, sex- and age-specific features, and therapeutic approaches

Nataliia V. Pizova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov², <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>, avpizov@yandex.ru

Igor N. Solovyov¹, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Insomnia is a common clinical condition characterized by difficulty initiating or maintaining sleep, accompanied by symptoms such as irritability or fatigue during wakefulness. Insomnia is often divided into subtypes based on the prevailing symptom. Insomnia is a risk factor for developing other somatic and mental disorders such as cerebrovascular diseases, hypertension, diabetes mellitus, depression, and causes increased healthcare costs. Given the bidirectional association of insomnia with the development of other somatic and mental diseases, the term “comorbid insomnia” may be used. The etiology and pathophysiology of insomnia involve genetic, environmental, behavioural, and physiological factors. The goals of insomnia treatment are to improve quantitative and qualitative aspects of sleep, to reduce the distress and anxiety associated with poor sleep, and to improve daytime function. Efficacious treatments for insomnia include behavioural, cognitive, and pharmacological interventions. Simple behavioural interventions may be provided in primary care facilities, but lack of training in these techniques limits their use. Among pharmacological interventions, the most evidence exists for benzodiazepine receptor agonist drugs, although on-going concerns focus on their safety as compared to modest efficacy. Different “natural” and OTC drugs are used as sleeping medications, for instance melatonin-based drugs. Behavioural treatments should be used whenever possible, and drugs should be limited to the lowest necessary dose and shortest necessary duration.

Keywords: insomnia, risk factors, sex- and age-specific features, comorbidity, therapy

For citation: Pizova N.V., Pizov A.V., Solovyov I.N. Insomnia: risk factors, sex- and age-specific features, and therapeutic approaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-62-70>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бессонница, кратковременная или хроническая, является распространенным состоянием, проблемой общественного здравоохранения и одной из наиболее повсеместных жалоб в медицинской практике. Бессонница – это заболевание, при котором возникает проблема с качеством или количеством сна. Согласно диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам (5-е изд.), трудности с засыпанием, с поддержанием сна и частые пробуждения или проблемы с возвращением ко сну после пробуждения были описаны как основные симптомы бессонницы¹. Согласно международным исследованиям, распространенность бессонницы составляет от 2,3 до 25,5% [1]. Тем не менее годовая заболеваемость составляет 30,7% [2]. Хотя точные оценки различаются, многочисленные популяционные исследования в разных странах постоянно обнаруживают, что примерно одна треть взрослых (>18 лет) сообщают о неудовлетворенности своим сном и, по крайней мере, об одном симптоме бессонницы [3, 4].

Бремя бессонницы в Соединенных Штатах было подробно охарактеризовано в 2008–2009 гг. в рамках Американского исследования бессонницы, общенационального опроса более 10 000 участников национального плана здравоохранения [5–7]. Более половины взрослых имели проблемы со сном, а 22,1% соответствовали диагностическим критериям бессонницы согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам. По результатам исследований в США показано, что заболеваемость бессонницей увеличивается [8]. Согласно данным Национального опроса о состоянии здоровья, нескорректированная распространенность бессонницы или проблем со сном увеличилась на 8% за десять лет, с 17,5% (37,5 млн взрослых) в 2002 г. до 19,2% (46,2 млн взрослых) в 2012 г. [8]. Данные обзора медицинского обслуживания показали, что количество посещений врачей по поводу бессонницы увеличилось на 13% за 10 лет, с 4,9 млн посещений в 1999 г. до 5,5 млн посещений в 2010 г. [9]. Рост бессонницы также был отмечен в Канаде, где данные, собранные с помощью аналогичной методологии, показали увеличение числа взрослых с симптомами бессонницы с 13,4% в 2002 г. до 23,8% в 2015 г. [10].

Наиболее распространенным симптомом были трудности с поддержанием сна (61%), за которыми следовали

ранние утренние пробуждения (2,2%), трудности с засыпанием (7,7%) и невосстанавливающий сон (25,2%) [7]. Общая распространенность бессонницы среди работающих людей составляла 23,2% [6]. Приблизительно от 30 до 40% взрослых в Соединенных Штатах сообщают о симптомах бессонницы в какой-то момент года [11]. Кратковременная бессонница имеет предполагаемую распространенность в 9,5% в Соединенных Штатах, но примерно 1 из 5 случаев кратковременной бессонницы переходит в хроническую бессонницу, которая может сохраняться в течение многих лет [12]. В продольных исследованиях бессонница продолжалась у 40–70% пациентов в течение 4 лет [13–15]. Прямые и косвенные затраты, связанные с бессонницей, согласно исследованиям, достигают 100 млрд долл. в год только в Соединенных Штатах [16].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕССОННИЦЫ

В основе диагностики бессонницы лежат преобладающие жалобы на неудовлетворенность продолжительностью или качеством сна в сочетании с дневными нарушениями. Оперативные описания этой клинической картины были предоставлены различными научными организациями и постепенно адаптировались с течением времени.

По Международной классификации болезней сна 2-го пересмотра 2005 г. бессонница делилась на первичную и вторичную, причем в классификации первичной бессонницы имелось несколько подтипов [17]:

- адаптационная;
- психофизиологическая;
- идиопатическая;
- обусловленная неадекватной гигиеной сна;
- бессонница.

Первичная бессонница, как пояснялось, могла иметь как внутренние, так и внешние этиологические провоцирующие факторы, но она не была обусловлена другим заболеванием. Вторичная бессонница определялась, если ее причинами были другие психические или соматические заболевания, другие расстройства сна или злоупотребление психоактивными веществами. Но уже в Международной классификации болезней сна 3-го пересмотра (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) 2014 г. решено было отказаться от деления бессонницы на первичную и вторичную и на подтипы [18]. В классификации осталось всего 3 типа бессонницы:

- острая;
- хроническая;
- неуточненная.

¹ American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington, VA: APA; 2013. Available at: <https://med-mu.com/wp-content/uploads/2018/08/American-Psychiatric-Association-Diagnostic-and-statistical-manual-of-mental-disorders--DSM-5-American-Psychiatric-Association-2013.pdf>.

Последнее издание (ICSD-3) отличается от предыдущих тем, что в нем не проводится различие между подтипами бессонницы, а «бессонница» определяется как самостоятельное расстройство, независимо от причины или сопутствующих заболеваний [18]. Кроме того, проводится различие между хронической бессонницей, кратковременной бессонницей и другими вариантами бессонницы. Объем этого обзора ограничен обсуждением хронического расстройства сна, которое в основном определяется как жалоба на постоянные трудности со сном, которые присутствуют несмотря на достаточные возможности для сна и приводят к нарушению дневного функционирования [18].

Международная классификация нарушений сна 3-го пересмотра [18] выделяет более 80 нозологических форм нарушений сна, которые объединены в группы:

1. Инсомнии.
2. Нарушения дыхания во сне.
3. Гиперсомнии центрального происхождения.
4. Нарушения движений во сне.
5. Нарушение сна неуточненное или связанное с факторами окружающей среды.
6. Соматические и неврологические расстройства, связанные со сном.

Острая (синонимы: кратковременная, адаптационная, ситуационная) инсомния – расстройство сна, характеризующееся, как и хроническая инсомния, нарушением инициации и/или поддержания сна в сочетании с утратой дневной активности, но ограниченное по продолжительности 3 мес. в соответствии с классификациями нарушений сна Международной классификации нарушений сна (ICSD-3) [18]. В этиологии острой инсомнии важнейшее значение придается стрессовым факторам, провоцирующим манифестацию нарушений сна.

Бессонницу классифицируют как хроническую, если она сохраняется не менее 3 мес. и возникает не менее трех раз в неделю [18, 19].

В ряде исследований сообщалось об эпизодических нарушениях сна примерно у одной трети различных групп населения, хотя объективное определение эпизодических нарушений сна (относительно продолжительности, частоты и тяжести) недоступно, что, возможно, способствует вариативности в исследованиях [20–22].

В дополнение к краткосрочным и хроническим классификациям бессонницу также можно разделить на подтипы (фенотипы) в зависимости от времени возникновения нарушений сна [23]. Основными категориями являются трудности с засыпанием (бессонница с началом сна), трудности с поддержанием сна (бессонница поддержания сна), ранние утренние пробуждения в сочетании с невозможностью снова заснуть (терминальная бессонница) и комбинированная бессонница (более одной из этих категорий) [24]. Кроме того, бессонница с объективной короткой продолжительностью сна (<6 ч по данным полисомнографии) также была идентифицирована как важный фенотип [25].

ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БЕССОННИЦЫ

Физиология сна меняется с возрастом. На протяжении всей жизни происходят некоторые изменения как в архитектуре сна, так и в его параметрах [26].

У детей проблемы со сном представляют собой важную медицинскую проблему, которую врачи часто решают в клинических условиях. Доля детей с проблемами сна колеблется от 11 до 40% [27, 28]. Известно, что проблемы со сном у детей сильно нарушают их умственную деятельность после пробуждения и связаны со снижением дневных когнитивных функций и успеваемости в школе [29, 30]. Кроме того, известно, что проблемы со сном проявляются в виде когнитивных поведенческих изменений (например, капризность, снижение толерантности и трудности с поддержанием внимания), которые напоминают признаки и симптомы синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) [31]. Проблемы со сном, скорее всего, связаны с поведенческими факторами (например, неспособностью к самоуспокоению, беспокойством и нарушением общения) и с нарушениями циркадного цикла «сон – бодрствование», которые связаны с аномально низким уровнем мелатонина [32, 33].

Хотя общая распространенность бессонницы среди работающих людей составляла 23,2%, она была значительно выше у женщин, чем у мужчин (27,1% против 19,7%; $p = 0,001$) [6]. Женщины старше 45 лет в 1,7 раза чаще страдают бессонницей, чем мужчины [34]. Более высокая распространенность бессонницы у женщин начинается в подростковом возрасте и особенно высока в период менопаузы [11]. Помимо женщин, бессонница чаще встречается у пожилых людей, лиц с низким социально-экономическим статусом, а также слабым здоровьем или низким качеством жизни (КЖ) [34].

Переход к менопаузе ежегодно переживает 1,5 млн женщин и часто сопровождается неприятными симптомами, в т. ч. вазомоторными, бессонницей, утомляемостью и болью в суставах [35]. Качество сна обычно ухудшается с возрастом, а менопауза, по-видимому, добавляет к этому постепенному процессу дополнительные проблемы. Женщины жалуются на большее количество проблем со сном, когда они вступают в менопаузальный переход [36]. Они сообщают о проблемах со сном примерно в два раза чаще, чем мужчины [37]. Женщины в переходной менопаузе обычно жалуются на плохое качество сна, недостаточное количество сна, ночные пробуждения и апноэ. Нарушения сна часто начинаются во время менопаузального перехода, и их распространенность увеличивается в постменопаузальном периоде жизни [38]. Дальнейшее ухудшение качества сна сопряжено с гормональными изменениями, связанными с менопаузальным переходом и старением, помимо изменения уровня гормонов. Одни только гормональные изменения вряд ли могут дать полное объяснение взаимосвязи между нарушениями сна и менопаузой. С этой концепцией согласуется тот факт, что гормоны не всегда эффективны в лечении проблем со сном в среднем возрасте и старше [39]. Хронические нарушения гигиены

сна и расстройства настроения еще больше усугубляют проблемы со сном [40].

Анализ восьмилетних данных более чем от 3 000 женщин в исследовании женского здоровья по всей стране показал, что ночные пробуждения были наиболее распространенным типом проблем со сном [41]. Продольные данные исследования SWAN показали, что женщины с умеренными и сильными приливами (6–14 дней в течение двух недель) почти в три раза чаще страдают от частых ночных пробуждений по сравнению с женщинами без приливов [42].

Население пожилых людей продолжает быстро увеличиваться. К 2050 г. число пожилых людей (в возрасте 60 лет и старше) в мире впервые в истории превысит число молодых людей (в возрасте до 15 лет)². Одним из наиболее распространенных нарушений сна у пожилых людей является бессонница [43, 44]. До 50% пожилых людей жалуются на трудности с засыпанием или поддержанием сна [45]. Распространенность бессонницы выше у пожилых людей, чем у более молодого населения [46]. Общая распространенность симптомов бессонницы колеблется от 30 до 48% у пожилых людей [34, 45]. Повышенная распространенность хронических состояний в более позднем возрасте может объяснить большинство симптомов бессонницы у пожилых людей, в то же время от 1 до 7% бессонницы в более позднем возрасте возникает независимо от хронических заболеваний [47, 48]. Уровни мелатонина снижаются с возрастом и достигают уровней, сходных с дневными концентрациями, что может способствовать увеличению распространенности нарушений сна с возрастом [49].

БЕССОННИЦА И КОМОРБИДНОСТЬ

Бессонница часто вызывает функциональные нарушения и ускоряет развитие других физических и психических заболеваний [50]. Кроме того, исследования показали, что бессонница может быть важным фактором риска возникновения психических расстройств, таких как депрессия, тревога и злоупотребление психоактивными веществами³.

Наблюдательные исследования и экспериментальные данные полностью подтверждают наличие тесной связи между нарушениями сна и артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и/или ожирением [51]. Недостаток сна был связан с плохими исходами при многих болезненных состояниях, включая сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, рак, гипертонию и диабет [52]. Эпидемиологические исследования связывают симптомы бессонницы с развитием других заболеваний, включая диабет 2-го типа, деменцию, инсульт и хроническое заболевание почек [53–56]. Также бессонница является фактором риска развития артериальной гипертензии,

инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности [57, 58].

Более того, есть существенные доказательства того, что плохой сон является фактором высокого риска инсульта и ведет к усугублению болезненного состояния [59, 60]. Постинсультная бессонница – это осложнение, связанное с инсультом, и это один из наиболее часто встречающихся типов нарушений сна. Сообщалось, что от 37 до 59% пациентов, перенесших инсульт, страдают бессонницей [60]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что постинсультная бессонница является одним из основных факторов риска повторного инсульта и может быть напрямую связана со смертностью от инсульта [61].

Бессонница оказывает двунаправленное воздействие на сопутствующие психические расстройства, особенно депрессию [62]. Бессонница является значимым предиктором последующего возникновения психических расстройств, включая депрессию, тревогу и употребление алкоголя [63]. В метаанализе C. Baglioni et al. показали, что у людей с бессонницей повышен риск развития большого депрессивного расстройства [64].

Около 90% пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) сообщают о проблемах со сном [65]. Хотя нарушения сна являются частью диагностических критериев БДР и генерализованного тревожного расстройства, бессонница также возникает как сопутствующее расстройство, ухудшающее прогноз расстройства настроения [62]. В одном из первых исследований связи между бессонницей и психическими расстройствами у 40% пациентов с бессонницей было психическое расстройство, чаще всего тревожное (24%) или депрессия (14%) [66]. Результаты метаанализа 34 проспективных когортных исследований показали, что бессонница более чем в два раза повышает риск развития депрессии [67]. Это подтверждается новыми данными исследования Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, в котором улучшения сна происходили независимо от ремиссии БДР [65]. Также выявлено, что бессонница увеличивает риск самоубийства у пациентов с депрессией [68].

Бессонница возникает у 30–65% пациентов с хроническими симптомами черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [69]. У пациентов с легкой ЧМТ бессонница, по-видимому, связана с такими осложнениями ЧМТ, как посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия и хроническая боль [69]. Недавнее исследование выявило влияние нарушений сна на общее функционирование у взрослых с легкой ЧМТ [70]. Функциональные нарушения были самыми высокими среди лиц с бессонницей и коротким сном (43–79%), за которыми следовали наличие только бессонницы (33–64%), наличие только короткого сна менее 6 ч (29–33%). Взаимосвязь между качеством сна и общим функционированием также была двунаправленной: более выраженные нарушения сна были связаны с более выраженным функциональным ухудшением спустя месяцы, и наоборот. Это свидетельствует о том, что раннее выявление и лечение нарушений сна

² United Nations Department of Economics and Social Affairs: Population Division. World population ageing: 1950–2050. Available at: https://books.google.ru/books/about/World_Population_Ageing_1950_2050.html?id=63u3AAAAIAAJ&redir_esc=y.

³ Committee on Sleep Medicine and Research BoHSP. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Washington (DC): National Academies Press; 2006. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20669438>.

может как выявить пациентов с неблагоприятным прогнозом, так и улучшить восстановление после ЧМТ [70].

Хотя многочисленные механизмы могут способствовать развитию нарушений сна при ЧМТ [71], некоторые исследования показывают, что ЧМТ связана с нарушением мелатонина [72].

Употребление алкоголя и бессонница имеют сложную взаимосвязь. Распространенность бессонницы при алкогольной зависимости оценивается от 36 до 91% [73]. Хроническая бессонница увеличивает риск рецидива алкоголизма [19]. Приблизительно от 15 до 30% людей сообщают, что пьют, чтобы справиться с бессонницей [74]. Пациенты с алкогольной зависимостью сообщают о широком спектре нарушений сна, особенно о бессоннице. Подсчитано, что от 36 до 91% пациентов с алкогольной зависимостью испытывают нарушения сна как во время активного использования, так и на стадии отмены [75–78].

Хроническая боль тесно связана со сном, недостаточным по продолжительности или качеству, например, при нарушениях сна. Более того, связь между болью и сном является двунаправленной: боль может нарушать сон, а короткий или нарушенный сон, в свою очередь, снижает болевой порог и усиливает спонтанную боль [79]. Эпидемиологические исследования показали, что плохое качество сна и недостаточная продолжительность сна являются факторами риска развития хронической боли [80]. Кроме того, имеются убедительные доказательства того, что короткий или нарушенный сон может вызывать гипералгезию (т. е. повышенную чувствительность к болевой стимуляции) и развитие или усиление спонтанных болевых симптомов (например, мышечной боли, головной боли) [81]. Понимание нейробиологических механизмов боли предполагает участие нейронных, а также не нейрональных компонентов опиоидной, моноаминергической, орексинергической, иммунной, мелатониновой систем [82].

ЛЕЧЕНИЕ БЕССОННИЦЫ

Десять лет назад вопрос «зачем лечить бессонницу?» был поставлен для того, чтобы бросить вызов стойкому мнению, что только «первичная» бессонница, т. е. хроническая бессонница, не связанная с другими расстройствами, требует целевого лечения [83].

В последних руководствах по клинической практике, опубликованных в США, Канаде и Европе, рекомендуется, чтобы немедикаментозные подходы, особенно когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), были терапией первой линии при хронической бессоннице (симптомы длятся более 3 мес.), а фармакологическое лечение должно использоваться только в острых случаях (<3 мес.) или в качестве краткосрочного дополнения к немедикаментозным подходам [19, 84]. Уже на этапе острой бессонницы важно провести полноценную консультацию по основным элементам КПТ (методики ограничения сна, коррекции негативных убеждений). В контролируемом рандомизированном исследовании показано, что проведение у пациен-

тов с острой бессонницей однократной сессии КПТ (60–70 мин) и дальнейшее самостоятельное применение КПТ (по изложенной в брошюре программе) позволили через месяц добиться ремиссии бессонницы у 60% пациентов. В контрольной группе частота ремиссии составила всего 15% [85]. Хорошая гигиена сна является одним из компонентов КПТ, которая важна независимо от причины.

Хотя немедикаментозные методы лечения рекомендуются в качестве средств первой линии при бессоннице, они не получили широкого применения на практике из-за их дороговизны или трудоемкости. В результате фармакотерапия по-прежнему обычно назначается пациентам с расстройством сна. Фармакотерапия бессонницы состоит из различных видов препаратов. При острой инсомнии поддерживающие инсомнию факторы еще не сформированы, поэтому восстановление сна с помощью снотворных препаратов способно остановить патологический процесс.

В настоящее время для лечения бессонницы используется множество рецептурных и безрецептурных препаратов, включая бензодиазепины, агонисты бензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты, антигистаминные препараты, мелатонин и фитотерапевтические вещества [84]. Метаанализы T.B. Huedo-Medina и A. Winkler et al. ясно показывают, что бензодиазепины и агонисты бензодиазепиновых рецепторов эффективны при лечении острой (≤ 4 нед.) бессонницы [86, 87]. V. Pillai et al. проанализировали данные одного рандомизированного контролируемого исследования применения агонистов бензодиазепиновых рецепторов в соответствии с ответом на лечение или развитие ремиссии и отметили положительный ответ на лечение в 76,7% случаев и ремиссию у 47,7% участников [88]. Данных об эффективности антигистаминных препаратов при бессоннице недостаточно. В одном из систематических обзоров сделан вывод о том, что антигистаминные препараты обладают низкой или умеренной эффективностью при лечении бессонницы и что толерантность к этим препаратам развивается быстро [89]. Некоторые антидепрессанты, такие как доксепин, используются для лечения бессонницы, но дозы антидепрессантов для лечения бессонницы обычно намного ниже рекомендуемых доз для лечения депрессии. Некоторые данные свидетельствуют о том, что эффективность седативных антидепрессантов слабее, чем у бензодиазепиновых и агонистов бензодиазепиновых рецепторов [87, 90].

Необходимо отметить, что снотворные препараты различаются по срокам выведения, периоду полувыведения и принципу действия. Некоторые снотворные средства, например бензодиазепины первого поколения, имеют больше шансов вызвать остаточный седативный эффект по утрам, особенно после длительного применения, и/или у пожилых людей, у которых они также могут увеличить риск падений, эпизодов спутанности сознания и нарушения когнитивных функций [91].

Мелатонин – это гормон, который секретируется шишковидной железой (и естественным образом содержится в некоторых продуктах, таких как, например, овес, миндаль и кукуруза). Темнота стимулирует секрецию, тогда

как свет подавляет ее. Связывая рецепторы мелатонина в супрахиазматическом ядре, мелатонин регулирует циркадный ритм, и особенно цикл «сон – бодрствование». Добавка экзогенного мелатонина может быть показана при различных нарушениях сна [19, 84].

Пероральный мелатонин можно вводить в разных дозировках и составах в зависимости от состояния, которое мы лечим (обычно от 0,5 до 5 мг перед сном). Ключевым элементом является время приема, которое должно быть регулярным и выбираться на основе расстройства сна, с которым мы имеем дело [19, 84]. Потенцирование мелатонинового сигнала при экзогенном введении мелатонина может оказывать благотворное влияние на сон при некоторых нарушениях сна, включая бессонницу [92]. Экзогенная доза мелатонина 1 и 10 мг соответственно может увеличить концентрацию мелатонина в сыворотке крови в 10–100 раз по сравнению с физиологической концентрацией после одного часа приема, при этом концентрации снижаются до исходного уровня примерно через 4–8 ч после приема внутрь [93].

В настоящее время имеется большое количество исследований, в которых упоминалось использование мелатонина при бессоннице, из которых 24 были плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями [94]. В целом значительное положительное влияние препаратов с немедленным и пролонгированным высвобождением наблюдалось в отношении качества сна, о котором сообщали участники, начала сна и утренней бодрости [95–99].

Учитывая важную роль мелатонина в регуляции цикла «сон – бодрствование», мелатонин часто используется для улучшения нарушений сна как у здоровых людей, так и у людей с неврологическими заболеваниями [100].

Восстановление правильной функции мелатониновой системы, например путем перорального приема мелатонина в адекватных дозах, может не только способствовать восстановлению сна и кардиометаболической защите, но и показано у взрослых с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [101, 102]. Важно отметить, что мелатонин улучшает сон у гипертоников с нарушениями сна [103, 104].

Недавно были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (мелатонин и плацебо) среди амбулаторных пациентов с ЧМТ легкой и тяжелой степени ($n = 33$), сообщавшие о нарушениях сна после травмы (средний возраст 37 лет, стандартное отклонение 11 лет; 67% мужчин). Добавка мелатонина значительно снизила общий Питтсбургский индекс качества сна по сравнению с пла-

цебо, что указывает на улучшение качества сна. Мелатонин также снижал тревожность по госпитальной шкале тревоги и депрессии и утомляемость по шкале тяжести усталости, но не оказал существенного влияния на дневную сонливость по шкале сонливости Эпворта ($p = 0,15$) [105].

Было показано, что у пациентов, страдающих от хронических болевых состояний, таких как фибромиалгия и синдром раздраженного кишечника, экзогенное введение мелатонина уменьшает субъективную боль [106, 107].

Препараты мелатонина продаются без рецепта, имеют относительно безопасный профиль побочных эффектов и обычно считаются хорошо переносимыми [108].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бессонница является наиболее распространенным расстройством сна среди населения в целом и часто встречается в медицинской практике. Оценки распространенности бессонницы зависят от критериев, используемых для ее определения, и, что более важно, от изучаемой популяции. Наличие бессонницы связано со значительными нарушениями качества жизни человека. Бессонница ухудшает когнитивные и физические функции и связана с широким спектром нарушений дневного функционирования. В настоящее время сообщается о нескольких основных факторах риска бессонницы: возраст и пол являются наиболее четко определенными из них, причем распространенность возрастает среди женщин и пожилых людей. Важно отметить, что наличие сопутствующих заболеваний также вносит значительный вклад в увеличение распространенности бессонницы у людей.

Психологические и поведенческие вмешательства эффективны и рекомендуются при лечении бессонницы. Эти методы лечения эффективны для взрослых всех возрастов, включая пожилых людей. При использовании фармакотерапии выбор конкретного фармакологического средства в классе должен определяться симптоматикой, целями лечения, ответами на лечение в прошлом, предпочтениями пациента, стоимостью, сопутствующими заболеваниями, противопоказаниями, одновременным взаимодействием лекарств и побочными эффектами препаратов. Независимо от типа терапии, основными целями лечения являются улучшение качества и количества сна и уменьшение нарушений, связанных с бессонницей, в дневное время.



Поступила / Received 05.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2022

Принята в печать / Accepted 11.05.2022

Список литературы / References

1. Aernout E., Benradia I., Hazo J.B., Sy A., Askevis-Leherpeux F., Sebbane D. et al. International study of the prevalence and factors associated with insomnia in the general population. *Sleep Med.* 2021;82:186–192. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.028>.
2. LeBlanc M., Mérette C., Savard J., Ivers H., Baillargeon L., Morin C.M. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. *Sleep.* 2009;32(8):1027–1037. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.8.1027>.
3. Morin C.M., LeBlanc M., Belanger L., Ivers H., Mérette C., Savard J. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry.* 2011;56(9):540–548. <https://doi.org/10.1177/070674371105600905>.
4. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5 Suppl.):7–10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17824495>.
5. Roth T., Coulouvrat C., Hajak G., Lakoma M.D., Sampson N.A., Shahly V. et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision; and Research Diagnostic Criteria/ International Classification of Sleep Disorders, criteria: results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry.* 2011;69(6):592–600. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.023>.

6. Kessler R.C., Berglund P.A., Coulouvrat C., Hajak G., Roth T., Shahly V. et al. Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey. *Sleep*. 2011;34(9):1161–1171. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1230>.
7. Walsh J.K., Coulouvrat C., Hajak G., Lakoma M.D., Petukhova M., Roth T. et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS). *Sleep*. 2011;34(8):997–1011. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1150>.
8. Ford E.S., Cunningham T.J., Giles W.H., Croft J.B. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among U.S. adults from 2002 to 2012. *Sleep Med*. 2015;16(3):372–378. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.008>.
9. Albrecht J.S., Wickwire E.M., Vadlamani A., Scharf S.M., Tom S.E. Trends in insomnia diagnosis and treatment among Medicare beneficiaries, 2006–2013. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(3):301–309. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.10.017>.
10. Chaput J.P., Yau J., Rao D.P., Morin C.M. Prevalence of insomnia for Canadians aged 6 to 79. *Health Rep*. 2018;29(12):16–20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30566205>.
11. Dopheide J.A. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care*. 2020;26(4 Suppl.):76–84. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769>.
12. Ellis J.G., Perlis M.L., Neale L.F., Espie C.A., Bastien C.H. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1278–1285. <https://doi.org/10.1016/j.jpsy-chires.2012.07.001>.
13. Ji X., Ivers H., Savard J., LeBlanc M., Morin C.M. Residual symptoms after natural remission of insomnia: associations with relapse over 4 years. *Sleep*. 2019;42(8):zsz122. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz122>.
14. Morphy H., Dunn K.M., Lewis M., Boardman H.F., Croft P.R. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep*. 2007;30(3):274–280. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17425223>.
15. Morin C.M., Bélanger L., LeBlanc M., Ivers H., Savard J., Espie C.A. et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):447–453. <https://doi.org/10.1001/archin-ternmed.2008.610>.
16. Taddei-Allen P. Economic burden and managed care considerations for the treatment of insomnia. *Am J Manag Care*. 2020;26(4 Suppl.):91–96. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.43008>.
17. Бузунов Р.В. Лечение бессонницы: смена парадигмы. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(4-2):81–86. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_bessonnicy_smena_paradigmy.
18. Buzunov R.V. Insomnia treatment: paradigm shift. *RMJ. Medical Review*. 2019;(4-2):81–86. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_bessonnicy_smena_paradigmy.
19. Sateia M. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387–1394. Available at: <https://medicinalinternalsalvador.com/wp-content/uploads/2017/03/international-classification-ICSD-III-beta.pdf>.
20. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N., Heald J.L. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307–349. <https://doi.org/10.5664/jcs.6470>.
21. Ancoli-Israel S., Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep*. 1999;22(2 Suppl.):347–353. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10394606>.
22. Buysse D.J., Angst J., Gamma A., Ajdacic V., Eich D., Rössler W. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep*. 2008;31(4):473–480. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.4.473>.
23. Karlson C.W., Gallagher M.W., Olson C.A., Hamilton N.A. Insomnia symptoms and well-being: longitudinal follow-up. *Health Psychol*. 2013;32(3):311–319. <https://doi.org/10.1037/a0028186>.
24. Bjorøy I., Jørgensen V.A., Pallesen S., Bjorvatn B. The prevalence of insomnia subtypes in relation to demographic characteristics, anxiety, depression, alcohol consumption and use of hypnotics. *Front Psychol*. 2020;11:527. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00527>.
25. Pillai V., Roth T., Drake C.L. The nature of stable insomnia phenotypes. *Sleep*. 2015;38(1):127–138. <https://doi.org/10.5665/sleep.4338>.
26. Vgontzas A.N., Fernandez-Mendoza J., Liao D., Bixler E.O. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev*. 2013;17(4):241–254. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.09.005>.
27. Ohayon M.M., Carskadon M.A., Guilleminault D., Vitiello M.V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255–1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>.
28. Paavonen E.J., Aronen E.T., Moilanen I., Piha J., Räsänen E., Tamminen T. et al. Sleep problems of school-aged children: a complementary view. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):223–228. <https://doi.org/10.1080/080352500750028870>.
29. Fricke-Oerkermann L., Plück J., Schredl M., Heinz K., Mitschke A., Waiter A. et al. Prevalence and course of sleep problems in childhood. *Sleep*. 2007;30(10):1371–1377. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.10.1371>.
30. Velten-Schurian K., Hautzinger M., Poets C.F., Schlarb A.A. Association between sleep patterns and daytime functioning in children with insomnia: the contribution of parent-reported frequency of night waking and wake time after sleep onset. *Sleep Med*. 2010;11(3):281–288. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.03.012>.
31. Sadeh A., Gruber R., Raviv A. Sleep, neurobehavioral functioning, and behavior problems in school-age children. *Child Dev*. 2002;73(2):405–417. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00414>.
32. Dahl R.E. The impact of inadequate sleep on children's daytime cognitive function. *Semin Pediatr Neurol*. 1996;3(1):44–50. [https://doi.org/10.1016/s1071-9091\(96\)80028-3](https://doi.org/10.1016/s1071-9091(96)80028-3).
33. Blackmer A.B., Feinstein J.A. Management of Sleep Disorders in children with neurodevelopmental disorders: a review. *Pharmacotherapy*. 2016;36(1):84–98. <https://doi.org/10.1002/phar.1686>.
34. Grigg-Damberger M., Ralls F. Treatment strategies for complex behavioral insomnia in children with neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(6):616–625. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328365ab89>.
35. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*. 2002;6(2):97–111. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0186>.
36. Dennerstein L., Dudley E.C., Hopper J.L., Guthrie J.R., Burger H.G. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;96(3):351–358. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)00930-3](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)00930-3).
37. Zheng H., Harlow S.D., Kravitz H.M., Bromberger J., Buysse D., Matthews K.A. et al. Actigraphy-defined measures of sleep and movement across the menstrual cycle in midlife menstruating women: Study of Women's Health Across the Nation sleep study. *Menopause*. 2015;22(1):66–74. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000249>.
38. Manber R., Armitage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*. 1999;22(5):540–555. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10450590>.
39. Gava G., Orsili I., Alvisi S., Mancini I., Seracchioli R., Meriggiola M.C. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):668. <https://doi.org/10.3390/medicina55100668>.
40. Alexander J.L., Neylan T., Kotz K., Dennerstein L., Richardson G., Rosenbaum R. Assessment and treatment for insomnia and fatigue in the symptomatic menopausal woman with psychiatric comorbidity. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(11 Suppl.):S139–S155. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.11.S139>.
41. Santoro N., Epperson C.N., Matthews S.B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):497–515. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>.
42. Baker F.C., De Zambotti M., Colrain I.M., Bei B. Sleep problems during the menopausal transition: Prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:73–95. <https://doi.org/10.2147/NSS.S125807>.
43. Kravitz H.M., Joffe H. Sleep during the perimenopause: A SWAN story. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2011;38(3):567–586. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.06.002>.
44. Shochat T., Loredi J., Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Curr Treat Options Neurol*. 2001;3(1):19–36. <https://doi.org/10.1007/s11940-001-0021-x>.
45. Foley D.J., Monjan A.A., Brown S.L., Simonsick E.M., Wallace R.B., Blazer D.G. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995;18(6):425–432. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.6.425>.
46. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(1):41–53. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9154-6>.
47. Klink M.E., Quan S.F., Kaltenborn W.T., Lebowitz M.D. Risk factors associated with complaints of insomnia in a general adult population. Influence of previous complaints of insomnia. *Arch Intern Med*. 1992;152(8):1634–1637. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1497397>.
48. Foley D., Ancoli-Israel S., Britz P., Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res*. 2004;56(5):497–502. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.02.010>.
49. Vitiello M.V., Moe K.E., Prinz P.N. Sleep complaints cosegregate with illness in older adults: clinical research informed by and informing epidemiological studies of sleep. *J Psychosom Res*. 2002;53(1):555–559. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00435-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00435-x).
50. Edwards B., O'Driscoll D., Ali A., Jordan A., Trinder J., Malhotra A. Aging and sleep: physiology and pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(5):618–633. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265902>.
51. Charest J., Grandner M.A. Sleep and athletic performance: impacts on physical performance, mental performance, injury risk and recovery, and mental health. *Sleep Med Clin*. 2020;15(1):41–57. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2019.11.005>.
52. Tobaldini E., Fiorelli E.M., Solbiati M., Costantino G., Nobili L., Montano N. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:213–224. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0109-6>.
53. Hafner M., Stepanek M., Taylor J., Troxel W.M., van Stolk C. Why sleep matters – the economic costs of insufficient sleep: a cross-country comparison.

- tive analysis. *Rand Health Q*. 2017;6(4):11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983434>.
53. LeBlanc E.S., Smith N.X., Nichols G.A., Allison M.J., Clarke G.N. Insomnia is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the clinical setting. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000604. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000604>.
 54. de Almondes K.M., Costa M.V., Malloy-Diniz L.F., Diniz B.S. Insomnia and risk of dementia in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2016;77:109–115. <https://doi.org/10.1016/j.jpsy-chires.2016.02.021>.
 55. Wu M.P., Lin H.J., Weng S.F., Ho C.H., Wang J.J., Hsu Y.W. Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke: report from a nationally representative cohort. *Stroke*. 2014;45(5):1349–1354. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003675>.
 56. Lu J.L., Freire A.X., Molnar M.Z., Kalantar-Zadeh K., Kovesdy C.P. Association of chronic insomnia with mortality and adverse renal outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(11):1563–1570. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.032>.
 57. Laugsand L.E., Vatten L.J., Platou C., Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation*. 2011;124(19):2073–2081. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025858>.
 58. Palagini L., Bruno R.M., Gemignani A., Baglioni C., Ghiadoni L., Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2409–2419. <https://doi.org/10.1217/1381612811319130009>.
 59. Hermann D.M., Bassetti C.L. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology*. 2016;87(13):1407–1416. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003037>.
 60. Duss S.B., Brill A.K., Bargiotas P., Facchin L., Alexiev F., Manconi M., Bassetti C.L. Sleep-wake disorders in stroke-increased stroke risk and deteriorated recovery? An evaluation on the necessity for prevention and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:72. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0879-6>.
 61. Li L.J., Yang Y., Guan B.Y., Chen Q., Wang A.N., Wang Y.J. et al. Insomnia is associated with increased mortality in patients with first-ever stroke: a 6-year follow-up in a Chinese cohort study. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;3(4):197–202. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000136>.
 62. Black D.W., Grant J.E. (eds.). *DSM-5 Guidebook: The Essential Companion to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2014. Available at: https://books.google.ru/books?id=KeTAAQAQBAJ&redir_esc=y.
 63. Hertenstein E., Feige B., Gmeiner T., Kienzler C., Spiegelhalder K., Johannet A. et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019;43:96–105. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.10.006>.
 64. Baglioni C., Battagliese G., Feige B., Spiegelhalder K., Nissen C., Voderholzer U. et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011;135(1–3):10–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011>.
 65. Mason B.L., Davidov A., Minhajuddin A., Trivedi M.H. Focusing on insomnia symptoms to better understand depression: a STAR*D report. *J Affect Disord*. 2020;260:183–186. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.094>.
 66. Ford D.E., Kamerow D.B. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? *JAMA*. 1989;262(11):1479–1484. <https://doi.org/10.1001/jama.262.11.1479>.
 67. Li L., Wu C., Gan Y., Qu X., Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):375. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1075-3>.
 68. Wang X., Cheng S., Xu H. Systematic review and meta-analysis of the relationship between sleep disorders and suicidal behaviour in patients with depression. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):303. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2302-5>.
 69. Wickwire E.M., Schnyer D.M., Germain A., Williams S.G., Lettieri C.J., McKeon A.B. et al. Sleep, sleep disorders, and circadian health following mild traumatic brain injury in adults: review and research agenda. *J Neurotrauma*. 2018;35(26):2615–2631. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5243>.
 70. Kalmbach D.A., Conroy D.A., Falk H., Rao V., Roy D., Peters M.E. et al. Poor sleep is linked to impeded recovery from traumatic brain injury. *Sleep*. 2018;41(10):zsy147. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy147>.
 71. Ouellet M.C., Beaulieu-Bonneau S., Morin C.M. Sleep – wake disturbances after traumatic brain injury. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):746–57. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00068-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00068-X).
 72. Grima N.A., Ponsford J.L., St., Hilaire M.A., Mansfield D.R., Rajaratnam S.M. Circadian melatonin rhythm following traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(10):972–977. <https://doi.org/10.1177/1545968316650279>.
 73. Chakravorty S., Chaudhary N.S., Brower K.J. Alcohol dependence and its relationship with insomnia and other sleep disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(11):2271–2282. <https://doi.org/10.1111/acer.13217>.
 74. Roehrs T., Roth T. Insomnia as a path to alcoholism: tolerance development and dose escalation. *Sleep*. 2018;41(8):zsy091. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy091>.
 75. Cohn T.J., Foster J.H., Peters T.J. Sequential studies of sleep disturbance and quality of life in abstaining alcoholics. *Addict Biol*. 2003;8(4):455–462. <https://doi.org/10.1080/13556210310001646439>.
 76. Brower K.J., Perron B.E. Prevalence and Correlates of Withdrawal-Related Insomnia among Adults with Alcohol Dependence: Results from a National Survey. *Am J Addiction*. 2010;19(3):238–244. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2010.00035.x>.
 77. Brower K.J. Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health*. 2001;25(2):110–125. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11584550>.
 78. Bokstrom K., Balldin J. A rating scale for assessment of alcohol withdrawal psychopathology (AWIP). *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16(2):241–249. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1992.tb01370.x>.
 79. Haack M., Simpson N., Sethna N., Kaur S., Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):205–216. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z>.
 80. Afolalu E.F., Ramlie F., Tang N.K.Y. Effects of sleep changes on pain-related health outcomes in the general population: a systematic review of longitudinal studies with exploratory meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;39:82–97. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.08.001>.
 81. Finan P.H., Goodin B.R., Smith M.T. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*. 2013;14(12):1539–1552. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007>.
 82. Woolf C.J. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):441–451. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00010>.
 83. Matteson-Rusby S.E., Pigeon W.R., Gehrman P., Perlis M.L. Why treat insomnia? *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(1):PCC.08r00743. <https://doi.org/10.4088/PCC.08r00743bro>.
 84. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Dolenc Groselj L., Ellis J.G. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>.
 85. Ellis J.G., Cushing T., Germain A. Treating acute insomnia: a randomized controlled trial of a "single-shot" of cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep*. 2015;38(6):971–978. <https://doi.org/10.5665/sleep.4752>.
 86. Huedo-Medina T.B., Kirsch I., Middlemass J., Klonizakis M., Siriwardena A.N. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*. 2012;345:e8343. <https://doi.org/10.1136/bmj.e8343>.
 87. Winkler A., Auer C., Doering B.K., Rief W. Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs*. 2014;28:799–816. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0198-7>.
 88. Pillai V., Roth T., Roehrs T., Moss K., Peterson E.L., Drake C.L. Effectiveness of benzodiazepine receptor agonists in the treatment of insomnia: an examination of response and remission rates. *Sleep*. 2017;40(2):zsw044. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw044>.
 89. Vande Griend J.P., Anderson S.L. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2012;52(6):e210–e219. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2012.12051>.
 90. Buscemi N., Vandermeer B., Friesen C., Bialy L., Tubman M., Ospina M. et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med*. 2007;22:1335–1350. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0251-z>.
 91. Del Pinto R., Grassi G., Ferri C., Pengo M.F., Lombardi C., Pucci G. et al. Diagnostic and Therapeutic Approach to Sleep Disorders, High Blood Pressure and Cardiovascular Diseases: A Consensus Document by the Italian Society of Hypertension (SIIA). *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(2):85–102. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00436-y>.
 92. Auld F., Maschauer E.L., Morrison I., Skene D.J., Riha R.L. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10–22. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.06.005>.
 93. McGrane I.R., Leung J.G., St Louis E.K., Boeve B.F. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence. *Sleep Med*. 2015;16(1):19–26. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.09.011>.
 94. Culpepper L., Wingertzahn M.A. Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(6):10.4088/PCC.15r01798. <https://doi.org/10.4088/PCC.15r01798>.
 95. Lemoine P., Nir T., Laudon M., Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res*. 2007;16(4):372–380. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00613.x>.
 96. Wade A.G., Ford I., Crawford G., McMahon A.D., Nir T., Laudon M., Zisapel N. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(10):2597–2605. <https://doi.org/10.1185/030079907X233098>.
 97. Garzón C., Guerrero J.M., Aramburu O., Guzmán T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21(1):38–42. <https://doi.org/10.1007/BF03324897>.

98. Luthringer R., Muzet M., Zisapel N., Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009;24(5):239–249. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32832e9b08>.
99. Wade A.G., Ford I., Crawford G., McMahon A.D., Nir T., Laudon M., Zisapel N. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med.* 2010;8(1):51. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-51>.
100. Sanchez-Barcelo E.J., Rueda N., Mediavilla M.D., Martinez-Cue C., Reiter R.J. Clinical uses of melatonin in neurological diseases and mental and behavioural disorders. *Curr Med Chem.* 2017;24(35):3851–3878. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170718105557>.
101. Forman J.P., Curhan G.C., Schernhammer E.S. Urinary melatonin and risk of incident hypertension among young women. *J Hypertens.* 2010;28(3):446–451. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283340c16>.
102. Palagini L., Manni R., Aguglia E., Amore M., Brugnoti R., Girardi P. et al. Expert opinions and consensus recommendations for the evaluation and management of insomnia in clinical practice: Joint Statements of Five Italian Scientific Societies. *Front Psychiatry.* 2020;11:558. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00558>.
103. Lemoine P., Wade A.G., Katz A., Nir T., Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control.* 2012;5:9–17. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S27240>.
104. Scheer F.A., Morris C.J., Garcia J.I., Smales C., Kelly E.E., Marks J. et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2012;35(10):1395–1402. <https://doi.org/10.5665/sleep.2122>.
105. Grima N.A., Rajaratnam S.M.W., Mansfield D., Sletten T.L., Spitz G., Ponsford J.L. Efficacy of melatonin for sleep disturbance following traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *BMC Med.* 2018;16(1):8. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0995-1>.
106. Citera G., Arias M.A., Maldonado-Cocco J.A., Lazaro M.A., Rosemffet M.G., Brusco L.I. et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2000;19:9–13. <https://doi.org/10.1007/s100670050003>.
107. Mozaffari S., Rahimi R., Abdollahi M. Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2010;16(33):3646–3655. <https://doi.org/10.2174/138161210794079254>.
108. Jaiswal S.J., McCarthy T.J., Wineinger N.E., Kang D.Y., Song J., Garcia S. et al. Melatonin and Sleep in Preventing Hospitalized Delirium: A Randomized Clinical Trial. *Am J Med.* 2018;131(9):1110–1117.e4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.009>.

Информация об авторах:

Пизова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru

Пизов Александр Витальевич, к.б.н., доцент кафедры медицины, Ярославский государственный педагогический университет имени К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1; avpizov@yandex.ru

Соловьев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; giper75@mail.ru

Information about the authors:

Natalya V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medicine, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky; 108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; avpizov@yandex.ru

Igor N. Solovyyov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; giper75@mail.ru

Колхицин при COVID-19: короткий путь от теории к практике

М.С. Елисеев , <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>, elicmax@rambler.ru

О.В. Желябина, <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>, olga-sheliabina@mail.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Колхицин – алкалоид, выделенный из растений рода Безвременник. Колхицин применялся на протяжении тысячелетий и остается одним из немногих лекарств, использование которых остается актуальным в наше время. Терапевтическое использование колхицина широко известно при подагре, семейной средиземноморской лихорадке, болезни Бехчета, сердечно-сосудистых заболеваниях (перикардит, ишемическая болезнь сердца (ИБС), аортокоронарное шунтирование и др.) и других заболеваниях. Механизмы противовоспалительного действия колхицина разнообразны. В первую очередь он является ингибитором митоза и сборки микротрубочек. Колхицин разрушает структуру микротрубочек и снижает эластичность и расслабление нейтрофилов, тем самым предотвращая экстравазацию нейтрофилов из кровеносных сосудов в очаг воспаления. Возможность широкого применения препарата связано с его противовоспалительным действием, в основе которого в т. ч. ингибция NLRP3 инфламасомы и продукции интерлейкина (ИЛ)-1 β . Системное воспаление является отличительной чертой и коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), при которой развиваются иммунологические нарушения, сопровождающиеся выработкой большого количества провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1. Инфекция COVID-19, ставшая в последние 2 года самой актуальной проблемой медицины в мире, учитывая схожие с ревматическими заболеваниями механизмы развития воспаления, также рассматривается как заболевание с потенциальной эффективностью лечения колхицином. Триггерным фактором развития обострения артрита обладают и вакцины к SARS-CoV-2. В среднем использование колхицина было связано с уменьшением поствакцинального приступа артрита на 47%. В статье представлена обновленная информация о механизмах действия и опыте применения колхицина при COVID-19 в настоящее время, в т. ч. у пациентов с микрокристаллическими артритом.

Ключевые слова: колхицин, механизм действия, воспаление, фармакокинетика, COVID-19, подагра

Благодарности: Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования «Технология применения различных противовоспалительных препаратов для профилактики приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой» (№0397-2020-0007. AAAA-A20-120040190014-8).

Для цитирования: Елисеев М.С., Желябина О.В. Колхицин при COVID-19: короткий путь от теории к практике. *Медицинский совет.* 2022;16(11):71–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-71-79>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Colchicine for the treatment of COVID-19: short path from theory to practice

Maxim S. Eliseev , <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>, elicmax@rambler.ru

Olga V. Zheliabina, <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>, olga-sheliabina@mail.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Colchicine is an alkaloid isolated from plants of the Colchicum genus. Colchicine has been used for thousands of years and remains one of the few drugs whose use remains relevant today. The therapeutic use of colchicine is widely known for gout, familial Mediterranean fever, Behcet's disease, cardiovascular diseases (pericarditis, coronary heart disease, pericarditis, after coronary artery bypass grafting, etc.) and other diseases and is due to anti-inflammatory effects, which are based, including, inhibition of NLRP3 inflammasome and interleukin (IL)-1 β production. The mechanisms of anti-inflammatory action of colchicine are diverse. It is primarily an inhibitor of mitosis and microtubule assembly. Colchicine destroys the structure of microtubules and reduces the elasticity and relaxation of neutrophils, thereby preventing the extravasation of neutrophils from blood vessels to the site of inflammation. Systemic inflammation is also a hallmark of coronavirus disease (COVID-19), which develops immunological disorders accompanied by the production of a large number of pro-inflammatory cytokines, including interleukin-1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19), which has become the most urgent medical problem in the world in the last 2 years, given the mechanisms of inflammation similar to rheumatic diseases, is also considered a disease with the potential effectiveness of colchicine treatment. SARS-CoV-2 vaccines also have a trigger factor for the development of an exacerbation of arthritis. On average, colchicine use was associated with a 47% reduction in post-vaccination arthritis. This article provides an update on the mechanisms of action and current experience with colchicine in COVID-19, including in patients with microcrystalline arthritis.

Keywords: colchicine, mechanism of action, inflammation, pharmacokinetics, COVID-19, gout

Acknowledgements: The work was performed within the framework of the applied study – Technology of administration of different anti-inflammatory drugs to prevent arthritis attacks upon prescription of urate-lowering therapy in patients with gout (No. 0397-2020-0007. AAAA-A20-120040190014-8).

For citation: Eliseev M.S., Zheliabina O.V. Colchicine for the treatment of COVID-19: short path from theory to practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(11):71–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-71-79>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Растение, из луковицы которого изготавливали средство для лечения болезней суставов, называется *Colchicum autumnale* (лат.). Своим названием обязано месту произрастания – Колхиде, древнему государству на территории современной Грузии. Колхицин применялся на протяжении тысячелетий и является одним из немногих лекарств, использование которых остается актуальным в наше время. Первое известное описание колхицина появляется в древнеегипетском папирусе Эберса. Это наиболее древний медицинский документ, который дошел до нас, он датируется примерно 1550 г. до н. э., и в нем колхицин описывается как средство от боли и отека [1]. Однако полная идентификация колхицина как нейтрального липофильного трициклического алкалоида, основные черты которого включают триметоксифенильное кольцо, 7-членное кольцо с ацетамидом в седьмом положении и трополоновое кольцо, была определена только в 1955 г. [2].

В современной медицине колхицин наиболее широко применяется в ревматологии, являясь препаратом первой линии терапии при лечении и профилактике острых приступов подагры [3–5] и болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция [6], семейной средиземноморской лихорадки [7, 8], болезни Бехчета [9].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КОЛХИЦИНА

Механизмы противовоспалительного действия колхицина разнообразны. В первую очередь он является ингибитором митоза и сборки микротрубочек. Он связывается с растворимыми неполимеризованными гетеродимерами тубулина, образуя плотный комплекс «колхицин – тубулин» [10]. Поскольку микротрубочки участвуют во множестве клеточных процессов, таких как клеточное деление, поддержание клеточной формы, передача клеточных сигналов, передача сигналов, клеточная миграция и клеточный транспорт, колхицин может ингибировать эти функции, а также хемотаксис нейтрофилов. При многих воспалительных заболеваниях нейтрофилы являются первичными клетками, участвующими в иммунном ответе. Первым этапом патогенеза воспаления является адгезия нейтрофилов к эндотелиальным клеткам [11]. Их участие в воспалении зависит от их способности мигрировать к поврежденной или стимулированной ткани [12]. Поскольку миграция нейтрофилов зави-

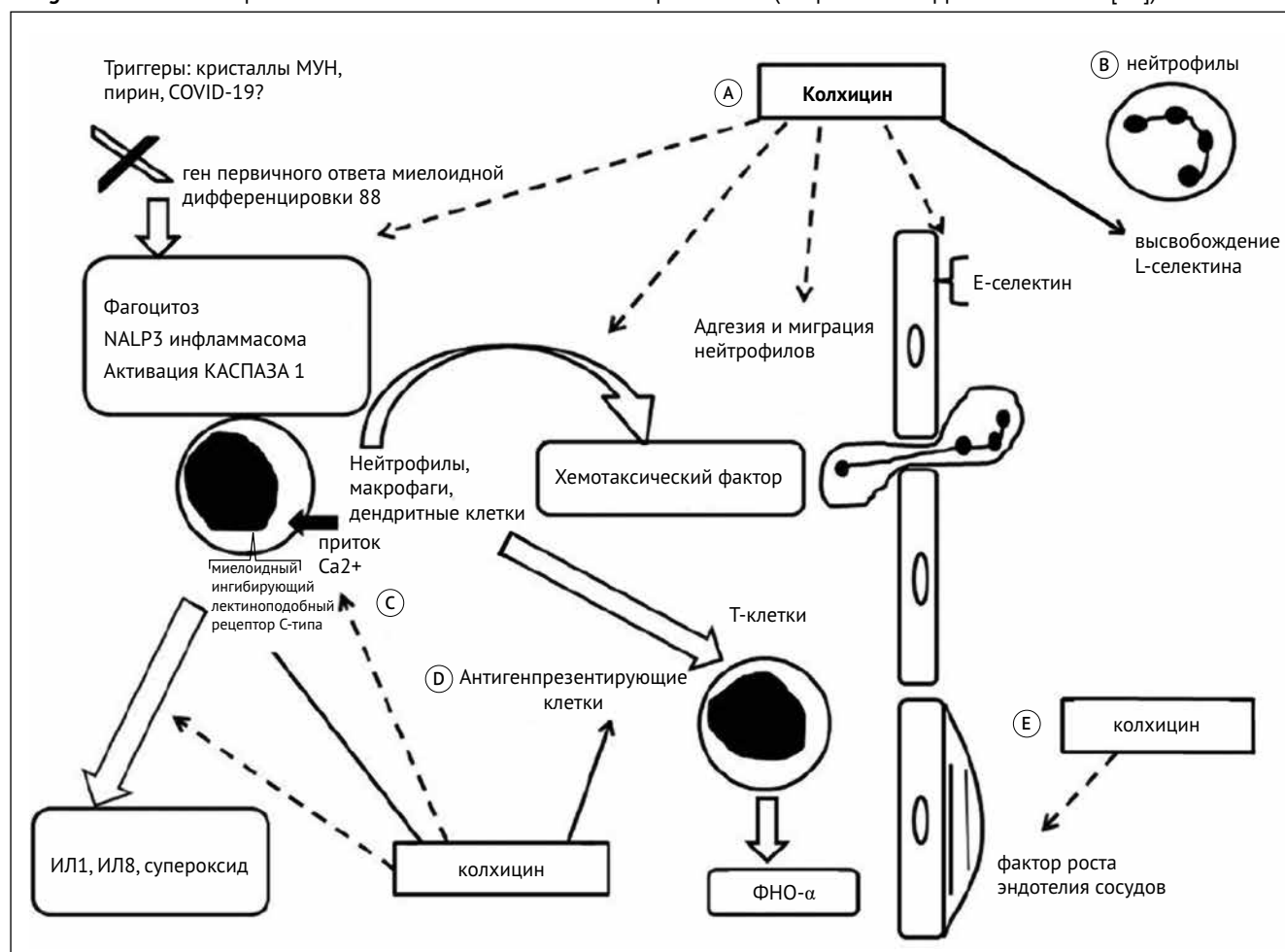
сит от микротрубочек, связывание колхицина с тубулином нарушает эту способность, тем самым подавляя воспалительный процесс.

Колхицин напрямую влияет на H-АТФазу, вызывает потерю объема. Так, Na⁺/H⁺-обменник – мощный внутриклеточный ионный насос-регулятор pH, в избытке содержится в микротрубочках и участвует в регулировании внутриклеточного и внеклеточного pH [13].

Триггерные факторы, которыми могут выступать, например, кристаллы МУН, пирин, бактериальные и вирусные агенты, в т. ч. COVID-19, активируют выработку провоспалительных веществ. Колхицин же ингибирует активацию врожденного иммунитета, активацию воспалительных процессов NALP3, активацию КАСПА3А-1 и высвобождение хемотаксического фактора из нейтрофилов, а затем рекрутирование нейтрофилов. Колхицин снижает экспрессию молекул адгезии на мембранах нейтрофилов, что приводит к значительному ингибированию миграции и взаимодействию с эндотелиальными клетками, а также модулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) [14, 15]. Основным сигнальным путем врожденной иммунной системы является инфламасома, мультибелковый комплекс, преимущественно экспрессирующийся в моноцитах и макрофагах, с небольшой экспрессией в других лейкоцитах или адипоцитах [16, 17]. Инфламасома NLRP3 состоит из трех отличительных компонентов: NLRP3, связанного с апоптозом пятнистого белка, содержащего CARD (ASC), и каспазы-1. Активация NLRP3 приводит к продукции активных ИЛ-1β и ИЛ-18. Комплекс «колхицин – тубулин» блокирует образование и активацию инфламасом NLRP3 путем ингибирования полимеризации микротрубочек и ослабляет расположение и активацию инфламасом макрофагов NLRP3 *in vitro* и *in vivo* [18]. В низких концентрациях колхицин ингибирует экспрессию E-селектина на эндотелиальных клетках и предотвращает адгезию нейтрофилов [19, 20]. Колхицин разрушает структуру микротрубочек и снижает эластичность и расслабление нейтрофилов, тем самым предотвращая экстравазацию нейтрофилов из кровеносных сосудов в очаг воспаления. В высоких концентрациях колхицин способствует высвобождению L-селектина из нейтрофилов и препятствует дальнейшему рекрутированию. Колхицин способствует созреванию дендритных клеток в качестве антигенпрезентирующих клеток, а также ингибирует фактор роста эндотелия сосудов и пролифе-

● **Рисунок.** Колхицин – обновленная информация о механизмах действия и терапевтическом применении (адаптировано и дополнено из [21])

● **Figure.** Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses (adapted and supplemented from [21])



рацию эндотелия. В присутствии колхицина перитонеальные мышечные макрофаги демонстрируют снижение образования активных форм кислорода (АФК), оксида азота (NO) и высвобождения ИЛ-1 β (*puc.*).

Тем не менее механизм действия препарата изучен недостаточно, а перспективы его применения не ограничиваются аутовоспалительными заболеваниями.

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), ставшая в последние 2 года самой актуальной проблемой медицины в мире, учитывая схожие с ревматическими заболеваниями механизмы развития воспаления, также рассматривается как заболевание с потенциальной эффективностью лечения колхицином [22]. SARS-CoV-2, относящийся к уникальной кладе отряда Nidovirales, подрода Sarbecoviruses, подсемейства Orthocoronavirinae, был идентифицирован как возбудитель COVID-19 в январе 2020 г. [23]. Было признано, что SARS-CoV-2 в высокой степени гомологичен SARS-CoV в геноме, в то время как оба коронавируса используют рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 в качестве входных рецепторов для белка вирусного спайка (S) [24, 25]. Есть данные, свидетельствующие о том, что белки SARS-CoV, такие как виropорины E, 3a и 8a, играют решающую роль в репликации вируса [26].

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛХИЦИНА ПРИ COVID-19

Большинство людей, инфицированных SARS-CoV-2, не имеют симптомов или имеют легкие симптомы [27]. Около 20% пациентов становятся серьезно больными, с одышкой, снижением насыщения кислородом периферических капилляров (определяемого как $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.) и потребностью в дополнительном кислороде [28]. Системное воспаление является отличительной чертой тяжелых проявлений COVID-19 [29–31]. Кульминацией иммунопатологического процесса при COVID-19 является т. н. синдром «цитокинового шторма», проявляющийся поражением практически любых органов и систем организма, включая дыхательную, и приводящий в ряде случаев к острому повреждению легких (острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС)) [32]. ОРДС характеризуется интенсивным нерегулируемым воспалением, приводящим к острому повреждению легких и дыхательной недостаточности. При этом инфекция SARS-CoV вовлечена в активацию воспалительных процессов посредством NLRP3 [33–35], которые участвуют в патофизиологическом каскаде ОРДС и вызывают иммунологические нарушения,

сопровождающиеся массивной выработкой провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α [36–38]. Ранняя патологическая фаза ОРДС, называемая «экссудативной» фазой, характеризуется высокопроницаемым альвеолярным отеком с интенсивным нерегулируемым воспалением, при гистологическом исследовании выявляется преобладающий нейтрофильный альвеолит: активированные полиморфноядерные нейтрофилы рекрутируются в легочную ткань вместе с моноцитами и альвеолярными макрофагами. Признано, что нейтрофилы играют основную роль в повреждении легочной ткани за счет их быстрого рекрутирования и высвобождения ими протеаз, свободных радикалов кислорода и нейтрофильных внеклеточных ловушек. В то время как нейтрофилы играют решающую роль в остром повреждении легочной ткани, макрофаги и моноциты управляют разрешением воспаления и восстановлением тканей [39–41]. В рамках этой патофизиологической схемы потенциально успешные кандидаты на лечение должны обладать мощным противовоспалительным действием.

Предполагается, что у колхицина присутствуют свойства, которые могут быть полезны для лечения инфекционных заболеваний. Имеется широкий спектр литературных данных о влиянии колхицина на ингибирование вирусных заболеваний, таких как аденовирусные и аденоассоциированные вирусы, вирус простого герпеса типа 1, вирус Эпштейна – Барр и вирус гепатита [42–45]. Недавно было высказано предположение, что колхицин может быть эффективен при инфекции COVID-19 и уменьшать цитокиновый шторм, наблюдаемый во время инфекции COVID-19. Способность колхицина ингибировать многие функции лейкоцитов и цитокины (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1, фактор роста тромбоцитов и др.) по крайней мере с теоретической точки зрения и как следует из исследований *in vitro*, делает его предпочтительным кандидатом применения в комбинированной терапии пациентов с COVID-19 [46].

Коронавирусы представляют собой оболочечные одноцепочечные РНК-вирусы с положительным смыслом, которые перенаправляют и перестраивают мембраны клеток-хозяев для использования в рамках репликации и транскрипции вирусного генома [47]. Их репликация движется в клетке способом, который соответствует транспорту, ассоциированному с микротрубочками, индуцируя образование двойных мембранных везикул в инфицированных клетках [48]. Заражение клеток коронавирусами включает взаимодействие цитоплазматического хвоста спайкового белка с белками цитоскелета, т. е. тубулином [49]. Это взаимодействие приводит к проникновению вируса. Кроме того, микротрубочки участвуют в транспорте и сборке шиповидных белков в вирионы во время цикла репликации. Комплекс «колхицин – тубулин», таким образом, может блокировать проникновение вируса в клетку и его репликацию [50].

Однако обсуждается вопрос о более слабой связи колхицина с микротрубочками при разных значениях pH клеток: колхицин снижает внутриклеточный pH

на короткий период после связывания с микротрубочками, затем он увеличивает внутриклеточный pH. Таким образом, колхицин лучше связывается с микротрубочками при кислом pH от 6,7 до 6,8 [51, 52]. На это и обращают внимание противники назначения колхицина пациентам с вирусными заболеваниями: поскольку колхицин недостаточно снижает внутриклеточный pH и не в состоянии повысить внутриклеточный pH до уровня, препятствующего связыванию вируса с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ2), у пациента может увеличиться вирусная нагрузка. Ангиотензин II обеспечивает поддержание внутриклеточного pH на оптимальных щелочных значениях, колхицин, в свою очередь, слегка подщелачивает внутриклеточный pH и подавляет подщелачивающий pH-эффект ангиотензина II, проявляющего свою каталитическую активность при pH 6,7 [13, 52, 53].

Активация NLRP3 инфламмасы вирусом SARS-CoV-2 доказана в тканях легких у пациентов с COVID-19 [35, 54]. Секретируемые при этом цитокины вызывают активацию эндотелиальных клеток, гиперэкспрессию молекул адгезии, рекрутирование лейкоцитов (нейтрофилов и моноцитов), которые проникают в субэндотелиальную ткань с дальнейшей продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также супероксидаминов с усилением воспаления, приводя к повреждению тканей [31]. А значительная часть противовоспалительного действия колхицина связана с ингибированием инфламмасы NLRP3 [21]. Хотя этот механизм выяснен не полностью, высказано предположение, что колхицин ингибирует инфламмасы на двух уровнях: во-первых, путем ингибирования активации пуринергического рецептора семейства P2X (ионные каналы, управляемые внеклеточным АТФ) и полимеризации адаптора ASC, тем самым ингибируя взаимодействие между пирин-подобными доменами [55], и, во-вторых, путем подавления митохондриального транспорта с приближением адаптора ASC к NLRP3 [56].

В экспериментальной модели искусственно вызванного ОРДС у крыс, колхицин уменьшал воспалительное повреждение легких и дыхательную недостаточность, препятствуя активации и рекрутированию лейкоцитов, т. е. влияя на процессы, предопределяющие развитие тяжелого поражения легких при COVID-19 [57]. В животной модели бронхолегочной дисплазии у крыс, получавших колхицин, было выявлено меньше повреждений ткани легких и более низкие концентрации ИЛ-1 и ФНО- α в легких, что позволяет предположить, что это терапевтическое средство достигнет ткани-мишени и при COVID-19 [58].

Кроме того, воспаление, связанное с COVID-19, затрагивает и другие ткани, в т. ч. миоциты. Объяснением повреждения миокарда при COVID-19 является относительное несоответствие потребности и снабжения кислородом, прямые эффекты вирусного миокардита и васкулита, стресс-кардиомиопатия и/или повышенная симпатическая активность, микротромботические артериальные или венозные аномалии (связанные с вышеупомянутым состоянием гиперкоагуляции) или даже острые коро-

нарные синдромы *de novo* из-за дестабилизации коронарных бляшек в контексте воспалительной среды. Было показано, что колхицин не просто безопасен для различных групп пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [59, 60], но и обладает лечебными и профилактическими свойствами, предопределяя благоприятное влияние на прогноз. Механизмы, которые препятствуют развитию микрокристаллического воспаления при приеме колхицина, связанные с ингибированием действия инфламмасом, стабилизируя таким образом атеросклеротическое воспаление, могут лежать в основе его антиатерогенного действия [61].

Модели на мышах показали, что колхицин ингибирует высвобождение α -дефензина нейтрофилами, тем самым потенциально предотвращая тромбообразование [62, 63]. В сверхтерапевтических концентрациях колхицин, благодаря своему действию на микротрубочки, превращает нормальные дисковидные тромбоциты в округлые, нерегулярные структуры и ингибирует активацию тромбоцитов, уменьшая поступление кальция [64].

Эти механизмы уменьшают агрегацию тромбоцитов *in vitro*. В исследовании B. Shah et al., напротив, было продемонстрировано, что стандартные клинические дозы колхицина не снижают агрегацию тромбоцитов, но уменьшают агрегацию нейтрофилов и тромбоцитов. Также было высказано предположение, что колхицин в физиологических дозах может оказывать ингибирующее действие на границе воспаление/тромбоз, не влияя на гомеостатическую функцию тромбоцитов, т. к. колхицин *in vivo* не ингибирует невоспалительный тромбоз [65].

ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В 2013 г. S.M. Nidorf et al. [66] провели исследование PROBE LoDoCo, чтобы установить эффективность непрерывного приема низких доз колхицина по сравнению с плацебо в снижении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС, подтвержденной при ангиографии. В проспективном рандомизированном исследовании 532 пациента со стабильной коронарной болезнью, получающих аспирин и/или клопидогрел (93%) и статины (95%), были рандомизированы как получающие колхицин в дозе 0,5 мг/день или не получающие его. Пациентов наблюдали в среднем 3 года: первичной конечной точкой была комбинированная частота острого коронарного синдрома, внебольничной остановки сердца или некардиоэмболического ишемического инсульта. Первичный исход возник у 15 из 282 пациентов (5,3%), получавших колхицин, и у 40 из 250 пациентов (16,0%), не получавших колхицин (отношение рисков: 0,33; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,18 до 0,59; $p < 0,001$). Было показано снижение риска развития ОКС, ишемического инсульта по сравнению с плацебо: колхицин в дозе 0,5 мг/сут, назначаемый в дополнение к статинам и другим стандартным методам вторичной профилактики, оказался эффективным для предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной коронар-

ной болезнью. Эти данные послужили основой для дальнейших исследований. Позже S.M. Nidorf et al. в исследовании LoDoCo2 оценивали влияние ежедневного приема 0,5 мг колхицина на пациентов с хроническим коронарным синдромом, продемонстрировав значительное снижение комбинированного исхода сердечно-сосудистой смерти, спонтанного ИМ, ишемического инсульта или коронарного атеросклероза, вызванного ишемией (относительный риск ниже на 31% (отношение рисков 0,69, 95% ДИ 0,57–0,83) [67, 68].

В 2019 г. в ходе исследования COLCOT JC ученые оценили эффективность колхицина в предотвращении серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (MACE) у пациентов, недавно перенесших ИМ. Пациенты были рандомизированы для получения колхицина или плацебо в течение 30 дней после ИМ. Первичной конечной точкой эффективности была комбинация сердечно-сосудистой смерти, реанимационной остановки сердца, инфаркта миокарда, инсульта или срочной госпитализации по поводу стенокардии, требующей коронарной реваскуляризации. Показано, что ежедневный прием минимальной, 0,5 мг/сут, дозы колхицина значительно снижал риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, инсульта, реанимационной остановки сердца или срочной госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, требующей реваскуляризации во время последующего наблюдения. Кроме того, влияние времени до лечения на первичные и вторичные результаты эффективности показало, что раннее начало низких доз колхицина в течение первых 3 дней после ИМ было связано со снижением относительного риска нежелательных сердечно-сосудистых событий на 48% по сравнению с более поздним началом, например, на 4-й и 30-й дни. При этом частота диареи была сопоставима между группами (9,7% против 8,9%, $p = 0,35$) [69, 70].

ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

S. Deftereos et al. в 2013 г. продемонстрировали значительное уменьшение стеноза голого металлического стента у 196 пациентов после чрескожного коронарного вмешательства, которые были рандомизированы для приема колхицина по 0,5 мг два раза в день или плацебо (16% против 33%, $p < 0,007$) [71]. Позже те же авторы оценили влияние терапии колхицином на клинические исходы у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в проспективном открытом рандомизированном клиническом исследовании (греческое исследование влияния колхицина на профилактику осложнений COVID-19) у 105 пациентов, госпитализированных с COVID-19. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 и получали либо стандартное лечение, либо его же в сочетании с колхицином в дозе 2 мг в первый день, а затем по 1 мг/день в течение максимум 21 дня. Основной целью исследования было изучение потенциала колхицина по ослаблению повреждения миокарда, связанного с COVID-19. Ухудшение состояния, измеряемое по 7-бал-

льной порядковой шкале, произошло у 1 (1,8%) пациента, получавшего колхицин, и у 7 (14%) пациентов из контрольной группы со значительной разницей ($p = 0,02$), т. е. у участников, получавших колхицин, статистически значимо увеличилось время до клинического ухудшения [72].

В другом исследовании значительное снижение смертности было зафиксировано у 122 пациентов с COVID-19, получавших колхицин 1 мг/сут в сочетании со стандартной терапией, по сравнению со 140 пациентами контрольной группы, получавшими только стандартную терапию (16,3% против 37,1%; $p = 0,001$) [73]. Эти данные послужили трамплином для проведения более крупных работ, и вскоре стартовало одно из самых известных исследований лекарственной терапии при COVID-19 – COLCORONA, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование 3-й фазы. Все пациенты получали либо 0,5 мг колхицина перорально два раза в день в течение первых 3 дней, а затем один раз в день в течение 27 дней после этого либо плацебо. Компоненты первичной конечной точки включали смерть и госпитализацию в связи с COVID-19, а вторичная конечная точка эффективности включала потребность в искусственной вентиляции легких. В результате частота событий первичной конечной точки составила 136 (6,1%) в группе колхицина и 180 (8,0%) – в группе плацебо (ОР 0,75 (95% ДИ, 0,59–0,94; $p = 0,013$). Вторичная конечная точка эффективности, связанная с потребностью в ИВЛ, возникла у 10 (0,5%) пациентов в группе колхицина по сравнению с 20 (1,0%) пациентами в группе плацебо [74].

Перспективным представляется превентивное применение колхицина с целью профилактики тяжелого течения инфекции COVID-19 среди отдельных пациентов, в частности у пациентов с подагрой. Подагра, иммунные механизмы острого артрита при котором во многом схожи с таковыми при COVID-19, может являться, особенно в совокупности с сопутствующими ей заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, метаболическими нарушениями, серьезной причиной тяжелого течения и повышенной смертности пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а адекватная противовоспалительная терапия, включая прежде всего колхицин, напротив, может снижать вероятность тяжелого течения инфекции и риск ее неблагоприятного исхода [75–77].

Е. Pelechas et al. представили данные истории болезни двух пациентов, страдающих подагрой, рутинно получавших колхицин в качестве противовоспалительной терапии подагры в дозе 1 мг/сут и перенесших COVID-19. У обоих пациентов были симптомы и повышенные показатели реагентов острой фазы. Четыре недели спустя у обоих пациентов не было симптомов и каких-либо осложнений COVID-19. Авторы вполне резонно предположили, что регулярное применение колхицина могло смягчить клиническую картину и течение COVID-19 у пациентов с подагрой [78]. Интересно, что потребность в профилактическом приеме колхицина при терапии подагры во время пандемии COVID-19 возросла незави-

симо от других причин, что связано с более тяжелым течением подагры в этот период. По данным J.S. García-Maturo, пандемия COVID-19 была связана с 4-кратным увеличением числа приступов у больных подагрой, причем нарастание частоты обострений наблюдалось и у ранее хорошо контролируемых пациентов [79]. Но если пациенты с развивающимися приступами артрита чаще принимали глюкокортикоиды, то пациенты с отсутствием приступов – колхицин, профилактирующий развитие артрита при подагре. В течение наблюдения за пациентами с подагрой, принимающими низкие дозы колхицина с целью профилактики приступов артрита [3], мы зарегистрировали 5 случаев COVID-19 и все они характеризовались легким течением, не потребовавшим проведения ИВЛ, и отсутствием постковидных осложнений.

Целенаправленно изучается и влияние вакцинации на риск развития приступов артрита при подагре. Незадолго до возникновения пандемии COVID-19 C. Yokose et al. показали, что введение рекомбинантной вакцины против опоясывающего герпеса было связано с двукратным увеличением вероятности обострения подагры (скорректированное ОР 1,99 (95% ДИ 1,01; 3,89)) в первые 2 дня после вакцинации. Одной из возможных причин, по мнению авторов, являлась активация NLRP3 неалюминиевым адъювантом, входящим в состав вакцины, при этом подчеркивалось, что и алюминиевые адъюванты, содержащиеся во многих других вакцинах для взрослых (столбняк, дифтерия, коклюш, пневмококк, гепатит В), также активируют NLRP3 [80].

Триггерным фактором развития обострения артрита обладают и вакцины к SARS-CoV-2. В исследование J. Lu et al. было включено 549 участников (531 (96,7%) мужчины), средний возраст составил 39 лет, 462 (84,2%) пациента с подагрой получили вакцину против COVID-19, из которых 400 (86,6%) получили две дозы. Большинство пациентов (250 (54,1%)) получили вакцину Sinovac Life и 174 (37,7%) – Sinopharm BIBP, содержащие адъювант гидроксида алюминия; остальные 38 (8,2%) – рекомбинантную вакцину против COVID-19 (клетки CHO) или рекомбинантную вакцину против COVID-19 (аденовирусная, вектор типа 5). Среднее время между первой и второй дозой вакцины составляло 36 дней. Участники без вакцинации и вакцинированные были сопоставимы по ИМТ, продолжительности подагры, по количеству приступов в течение последних 3 мес. до первой дозы вакцины, уровню МК перед первой вакциной, профилактическому использованию колхицина и уратснижающих препаратов ($p = 0,44$). Оказалось, что доля больных с обострениями подагры в течение 3 мес. после вакцинации у привитых была выше, чем у невакцинированных (43,9% vs 32,2%, $p = 0,04$), а сами приступы у вакцинированных переносились хуже. При этом как одномерный, так и модели многомерного статистического анализа показали снижение вероятности приступов при приеме колхицина независимо от типа вакцины. В среднем использование колхицина было связано с уменьшением поствакцинального приступа артрита на 47% [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хотя на настоящий момент действенного противовирусного лечения COVID-19 не разработано, использование уже сейчас имеющихся возможностей лекарственной терапии может благоприятно влиять на течение и исходы этого заболевания. Колхицин в этой связи представляется одним из оптимальных методов лечения как при подозрении, так и при подтвержденной SARS-CoV-2-инфекции. Выраженное противовоспалительное действие, результатом которого является 50%-ное снижение вероятности перевода пациента с COVID-19 на ИВЛ и более чем на треть – смертности в сочетании с максимально благоприятным профилем безопасности, может быть основанием для рутинного использо-

вания колхицина уже при первых клинических симптомах COVID-19. Представляется оптимальным и проведение страдающим подагрой пациентам профилактического курса терапии колхицином в поствакцинальный период, что может снизить риск приступов артрита, их интенсивность и, возможно, поможет избежать негативного отношения к вакцинации. Для дальнейшего изучения влияния колхицина как на смертность, так и на другие клинически значимые конечные точки, такие как госпитализация, потребность в ИВЛ, нахождение в палате интенсивной терапии, необходимы дальнейшие крупные РКИ.



Поступила / Received 27.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.05.2022

Принята в печать / Accepted 20.05.2022

Список литературы / References

- Nerlekar N., Beale A., Harper R.W. Colchicine – a short history of an ancient drug. *Med J Aust.* 2014;201(11):687–688. <https://doi.org/10.5694/mja14.00846>.
- Corrodi H., Hardegger E. Die Konfiguration des Colchicins und verwandter Verbindungen. *Helv. Chem. Acta.* 1955;38:2030–2033.
- Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования). *Современная ревматология.* 2021;(4):50–55. Режим доступа: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/1170>.
- Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during urate-lowering therapy (results of a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya.* 2021;(4):50–55. (In Russ.) Available at: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/1170>.
- Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология.* 2017;(6):600–609. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2462>.
Елисеев М.С. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;(6):600–609. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2462>.
- Елисеев М.С. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). *Современная ревматология.* 2020;(3):117–124. Режим доступа: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/1053>.
Елисеев М.С. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Sovremennaya Revmatologiya.* 2020;(3):117–124. (In Russ.) Available at: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/1053>.
- Владимиров С.А., Елисеев М.С. Современная стратегия лечения болезни депоирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология.* 2018;(6):746–752. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2652>.
Vladimirov S.A., Eliseev M.S. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;(6):746–752. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2652>.
- Ozen S., Demirkaya E., Erer B., Livneh A., Ben-Chetrit E., Giancane G. et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):644–651. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208690>.
- Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56:5–18. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2685>.
Fedorov E.S., Salugina S.O., Kuzmina N.N. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:5–18. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2685>.
- Leccese P., Ozguler Y., Christensen R., Esatoglu S.N., Bang D., Bodaghi B. et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):752–762. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.05.008>.
- Niel E., Scherrmann J.M. Colchicine today. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):672–678. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.03.006>.
- Chu D., Dong X., Shi X., Zhang C., Wang Z. Neutrophil-Based Drug Delivery Systems. *Adv Mater.* 2018;30(22):e1706245. <https://doi.org/10.1002/adma.201706245>.
- Niggli V. Signaling to migration in neutrophils: importance of localized pathways. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(12):1619–1638. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(03\)00144-4](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(03)00144-4).
- Cure E., Cumhur Cure M. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):405–406. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.024>.
- Chia E.W., Grainger R., Harper J.L. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol.* 2009;153(6):1288–1295. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.20>.
- Li Z., Davis G.S., Mohr C., Nain M., Gerns D. Inhibition of LPS-induced tumor necrosis factor- α production by colchicine and other microtubule disrupting drugs. *Immunobiology.* 1996;195(4–5):624–639. [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(96\)80027-1](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(96)80027-1).
- Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell.* 2010;140(6):821–832. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>.
- Guarda G., Zenger M., Yazdi A.S., Schroder K., Ferrero I., Menu P. et al. Differential expression of NLRP3 among hematopoietic cells. *J Immunol.* 2011;186(4):2529–2534. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002720>.
- Slobodnick A., Shah B., Krasnokutsky S., Pillinger M.H. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1 Suppl.):i4–i11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex453>.
- Cronstein B.N., Molad Y., Reibman J., Balakhane E., Levin R.I., Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest.* 1995;96(2):994–1002. <https://doi.org/10.1172/JCI118147>.
- Paschke S., Weidner A.F., Paust T., Marti O., Beil M., Ben-Chetrit E. Technical advance: inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *J Leukoc Biol.* 2013;94(5):1091–1096. <https://doi.org/10.1189/jlb.1012510>.
- Leung Y.Y., Yao Hui L.L., Kraus V.B. Colchicine – Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):341–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>.
- Cantini F., Goletti D., Petrone L., Najafi Fard S., Niccoli L., Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs.* 2020;80(18):1929–1946. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01421-w>.
- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097–1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.
- Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.
- Castano-Rodriguez C., Honrubia J.M., Gutiérrez-Álvarez J., DeDiego M.L., Nieto-Torres J.L., Jimenez-Guardeño J.M. et al. Role of severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporins E, 3a, and 8a in replication and pathogenesis. *mBio.* 2018;9(3):e02325–17. <https://doi.org/10.1128/mBio.02325-17>.

27. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405–407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
28. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
29. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021;27(1):28–33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>.
30. Zhou T., Su T.T., Mudianto T., Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20200674. <https://doi.org/10.1084/jem.20200674>.
31. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;(1):5–30. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2986>. Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;(1):5–30. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2986>.
32. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
33. Shi C.S., Nabar N.R., Huang N.-N., Kehrl J.H. SARS-coronavirus open reading frame-8b triggers intracellular stress pathways and activates NLRP3 inflammasomes. *Cell Death Discov*. 2019;5:101. <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0181-7>.
34. Siu K.L., Yuen K.S., Castaño-Rodríguez C., Ye Z.W., Yeung M.L., Fung S.Y. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J*. 2019;33(8):8865–8877. <https://doi.org/10.1096/fj.201802418R>.
35. Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.-F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol*. 2019;10:50. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>.
36. Grailer J.J., Canning B.A., Kalbitz M., Haggadone M.D., Dhond R.M., Andjelkovic A.V. et al. Critical role for the NLRP3 inflammasome during acute lung injury. *J Immunol*. 2014;192(12):5974–5983. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400368>.
37. Li D., Ren W., Jiang Z., Zhu L. Regulation of the NLRP3 inflammasome and macrophage pyroptosis by the p38 MAPK signaling pathway in a mouse model of acute lung injury. *Mol Med Rep*. 2018;18(5):4399–4409. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9427>.
38. Jones H.D., Crother T.R., Gonzalez-Villalobos R.A., Jupelli M., Chen S., Dagvadorj J. et al. The NLRP3 inflammasome is required for the development of hypoxemia in LPS/mechanical ventilation acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(2):270–280. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0087OC>.
39. Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1904–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1711824>.
40. Sweeney R.M., McAuley D.F. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;388(10058):2416–2430. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00578-X).
41. Wong J.J.M., Leong J.Y., Lee J.H., Albani S., Yeo J.G. Insights into the immunopathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2019;7(19):504. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.28>.
42. Bose M.E., Harris R., Atherton S.S. Optic nerve involvement in viral spread in herpes simplex virus type 1 retinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(9):1683–1689. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1698742>.
43. Nouchi A., Monsel G., Lafon-Desmurs B., Meng L., Burrell S., Moyal-Barracco M., Caumes E. Epstein-Barr virus-related acute genital ulcer successfully treated with colchicine. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(1):134–135. <https://doi.org/10.2340/00015555-2761>.
44. Arrieta O., Rodriguez-Diaz J.L., Rosas-Camargo V., Morales-Espinosa D., de Leon S.P., Kershenovich D., Leon-Rodriguez E. Colchicine delays the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virus-related liver cirrhosis. *Cancer*. 2006;107(8):1852–1858. <https://doi.org/10.1002/cncr.22198>.
45. Floreani A., Lobello S., Brunetto M., Aneloni V., Chiaramonte M. Colchicine in chronic hepatitis B: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(7):653–656. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00347.x>.
46. Schlesinger N., Firestein B.L., Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;6(4):137–145. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00225-6>.
47. Worachartcheewan A., Songtawe N., Siri Wong S., Prachayasittikul S., Nantasenamat C., Prachayasittikul V. Rational Design of Colchicine Derivatives as anti-HIV Agents via QSAR and Molecular Docking. *Med Chem*. 2019;15(4):328–340. <https://doi.org/10.2174/1573406414666180924163756>.
48. Sawicki S.G., Sawicki D.L., Siddell S.G. A contemporary view of coronavirus transcription. *J Virol*. 2007;81(1):20–29. <https://doi.org/10.1128/JVI.01358-06>.
49. Weiss S.R., Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69(4):635–664. <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005>.
50. Milewska A., Nowak P., Owczarek K., Szczepanski A., Zarebski M., Hoang A. et al. Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell. *J Virol*. 2018;92(3):e01933-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01933-17>.
51. Simon S., Roy D., Schindler M. Intracellular pH and the control of multi-drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(3):1128–1132. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.3.1128>.
52. Costa-Pessoa J.M., Figueiredo C.F., Thieme K., Oliveira-Souza M. The regulation of NHE1 and NHE3 activity by angiotensin II is mediated by the activation of the angiotensin II type I receptor/phospholipase C/calcium/calmodulin pathway in distal nephron cells. *Eur J Pharmacol*. 2013;721(1–3):322–331. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.043>.
53. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., Tang J. et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2002;277(17):14838–14843. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200581200>.
54. Reyes A.Z., Hu K.A., Teperman J., Muskardian T.L.W., Tardif J.C., Shah B., Pillinger M.H. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):550–557. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219174>.
55. Marques-da-Silva C., Chaves M.M., Castro N.G., Coutinho-Silva R., Guimaraes M.Z.P. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol*. 2011;163(5):912–926. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01254.x>.
56. Misawa T., Takahama M., Kozaki T., Lee H., Zou J., Saitoh T., Akira S. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14(5):454–460. <https://doi.org/10.1038/ni.2550>.
57. Dupuis J., Sirois M.G., Rhéaume E., Nguyen Q.T., Clavet-Lanthier M.É., Brand G. et al. Colchicine reduces lung injury in experimental acute respiratory distress syndrome. *PLoS ONE*. 2020;15(12):e0242318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242318>.
58. Ozdemir R., Yurtutan S., Talim B., Uysal B., Erdevi O., Oguz S.S., Dilmen U. Colchicine protects against hyperoxic lung injury in neonatal rats. *Neonatology*. 2012;102(4):265–269. <https://doi.org/10.1159/000341424>.
59. Imazio M., Trinchero R., Brucato A., Rovere M.E., Gandino A., Cemin R. et al. Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2749–2754. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq319>.
60. Devereaux S., Giannopoulos G., Kossyvakis C., Efremidis M., Panagopoulou V., Kaoukis A. et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1790–1796. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.031>.
61. Martinez G.J., Celermajer D.S., Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018;269:262–271. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027>.
62. Abu-Fanne R., Stepanova V., Litvinov R.I., Abdeen S., Bdeir K., Higazi M. et al. Neutrophil α -defensins promote thrombosis in vivo by altering fibrin formation, structure, and stability. *Blood*. 2019;133(5):481–493. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-861237>.
63. Higazi M., Abdeen S., Abu-Fanne R., Heyman S.N., Masarawy A., Bdeir K. et al. Opposing effects of HNP1 (α -defensin-1) on plasma cholesterol and atherogenesis. *PLoS ONE*. 2020;15(4):e0231582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231582>.
64. Menche D., Israel A., Karpatsin S. Platelets and microtubules. Effect of colchicine and D2O on platelet aggregation and release induced by calcium ionophore A23187. *J Clin Invest*. 1980;66(2):284–291. <https://doi.org/10.1172/JCI109855>.
65. Shah B., Allen N., Harchandani B., Pillinger M., Katz S., Sedlis S.P. et al. Effect of Colchicine on Platelet-Platelet and Platelet-Leukocyte Interactions: a Pilot Study in Healthy Subjects. *Inflammation*. 2016;39(1):182–189. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0237-7>.
66. Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Budgeon C.A., Thompson P.L. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404–410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>.
67. Nidorf S.M., Fiolet A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T., Bax W.A. et al. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2019;218:46–56. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.09.011>.
68. Nidorf S.M., Fiolet A., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T. et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838–1847. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021372>.
69. Bouabdallaoui N., Tardif J.C., Waters D.D., Pinto F.J., Maggioni A.P., Diaz R. et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41(42):4092–4099. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa659>.
70. Samuel M., Tardif J.C., Khairy P., Roubille F., Waters D.D., Grégoire J.C. et al. Cost-effectiveness of low-dose colchicine after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(5):486–495. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa045>.
71. Devereaux S., Giannopoulos G., Raisakis K., Kossyvakis C., Kaoukis A., Panagopoulou V. et al. Colchicine treatment for the prevention

- of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1679–1685. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.055>.
72. Devereux S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Siasos G.D., Giotaki S.G., Gargalianos P. et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanet-workopen.2020.13136>.
 73. Scarsi M., Piantoni S., Colombo E., Airò P., Richini D., Miclini M. et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1286–1289. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217712>.
 74. Tardif J.C., Bouabdallaoui N., L'Allier P.L., Gaudet D., Shah B., Pillinger M.H. et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):924–932. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8).
 75. Singh J.A., Edwards N.L. Gout management and outcomes during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional internet survey. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20966124. <https://doi.org/10.1177/1759720X20966124>.
 76. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531–538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
 77. Tai V., Robinson P.C., Dalbeth N. Gout and the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34(2):111–117. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000860>.
 78. Pelechas E., Drossou V., Voulgari P.V., Drosos A.A. COVID-19 in patients with gout on colchicine. *Rheumatol Int*. 2021;41(8):1503–1507. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04902-7>.
 79. García-Maturano J.S., Torres-Ordaz D.E., Mosqueda-Gutiérrez M., Gómez-Ruiz C., Vázquez-Mellado A., Tafoya-Amado A. et al. Gout during the SARS-CoV-2 pandemic: increased flares, urate levels and functional improvement. *Clin Rheumatol*. 2022;41(3):811–818. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05994-z>.
 80. Yokose C., McCormick N., Chen C., Neogi T., Chaisson C., Terkeltaub R. et al. Risk of gout flares after vaccination: a prospective case cross-over study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1601–1604. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215724>.
 81. Lu J., He Y., Terkeltaub R., Sun M., Ran Z., Xu X. et al. Colchicine prophylaxis is associated with fewer gout flares after COVID-19 vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2022;annrheumdis-2022-222199. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222199>.

Информация об авторах:

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; SPIN-код: 2524-7320; elicmax@rambler.ru

Желябина Ольга Владимировна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; SPIN-код: 8038-6195; olga-sheliabina@mail.ru

Information about the authors:

Maksim S. Eliseev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; elicmax@rambler.ru

Olga V. Zhelyabina, Junior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; olga-sheliabina@mail.ru

Оптимальный способ восполнения дефицита основных веществ для благополучия суставов

И.С. Дыдыкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

П.С. Коваленко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

А.В. Аболешина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5580>, abolyoshina@yandex.ru

А.А. Коваленко², <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>, alexey-kovalenko@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В статье представлены основные сведения о роли и строении хрящевой ткани и ее компонентов, о влиянии дисбаланса в структуре питания на благополучие суставов, доказательства симптоматического и структурно-модифицирующего эффекта хондроитина и глюкозамина в составе оригинальных препаратов и биологически активных добавок при лечении остеоартрита. Особое внимание уделено строению и синтезу коллагена, его биологической роли в организме по формированию структуры клеток различных тканей, прежде всего хрящевой. Обнаружено 28 типов коллагена, отличающихся аминокислотной последовательностью и степенью модификации, которые кодируются более чем 40 генами. Отмечено, что активность ферментов, участвующих в синтезе коллагена, зависит от достаточного поступления в организм продуктов, содержащих аскорбиновую кислоту (витамина С), а деградация и уменьшение количества коллагена ассоциируются с развитием и прогрессированием остеоартрита и других заболеваний костно-мышечной системы. Применение коллагена 2-го типа, в т. ч. в комбинации с хондроитином и глюкозамином, рассматривается как перспективный метод предупреждения неблагополучия суставов. Подчеркивается, что основные вещества, необходимые для синтеза компонентов хряща, поступают с пищей. Дисбаланс в структуре питания (уменьшение потребления белков, микроэлементов и витаминов, избыточное потребление жиров и углеводов) негативно сказывается на состоянии соединительной ткани и вызывает неблагополучие всех структур, образующих сустав. Один из способов коррекции пищевого поведения и восполнения дефицита основных веществ – это использование витаминно-минеральных комплексов и биологически активных добавок, интерес к которым в медицинском сообществе растет по мере накопления доказательств их эффективности в отношении поддержания благополучия суставов.

Ключевые слова: строение суставного хряща, коллаген 2-го типа, хондроитин, глюкозамин, дисбаланс питания, биологически активные добавки, продукты коллагена 2-го типа

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Аболешина А.В., Коваленко А.А. Оптимальный способ восполнения дефицита основных веществ для благополучия суставов. *Медицинский совет*. 2022;16(11):80–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-80-86>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The optimal way to fill the deficiency of essential substances for the well-being of the joints

Irina S. Dydykina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

Aleksandra A. Aboleshina¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5580>, abolyoshina@yandex.ru

Alexey A. Kovalenko², <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>, alexey-kovalenko@yandex.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The article presents basic information about the role and structure of cartilage tissue and its components, the impact of an imbalance in the structure of nutrition on the well-being of the joints, evidence of the symptomatic and structural-modifying effect of chondroitin and glucosamine in the composition of original drugs and dietary supplements in the treatment of osteoarthritis. Particular attention is paid to the structure and synthesis of collagen, its biological role in the body in the formation of the cell structure of various tissues, especially cartilage. Found 28 types of collagen, differing in amino acid sequence and degree of modification, which are encoded by more than 40 genes. It was noted that the activity of enzymes involved in the synthesis of collagen depends on sufficient intake of products containing ascorbic acid (vitamin C), and the degradation and decrease in the amount of collagen is associated with the development and progression of osteoarthritis and other diseases of the musculoskeletal system. The use of type 2 collagen, including in combination with chondroitin and glucosamine, is considered as a promising method for preventing joint problems. It is emphasized that the main substances necessary for the syn-

thesis of cartilage components come from food. An imbalance in the structure of nutrition (reducing the consumption of proteins, microelements and vitamins, excessive consumption of fats and carbohydrates) negatively affects the state of the connective tissue and causes problems for all structures that form the joint. One way to correct eating behavior and replenish essential deficiencies is through the use of vitamin-mineral complexes and dietary supplements, which are gaining interest in the medical community as evidence accumulates for their effectiveness in supporting joint well-being.

Keywords: articular cartilage structure, type 2 collagen, chondroitin, glucosamine, nutritional imbalance, dietary supplements, type 2 collagen products

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Aboleshina A.A., Kovalenko A.A. The optimal way to fill the deficiency of essential substances for the well-being of the joints. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-80-86>.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Скелет человека содержит более 200 суставов, различающихся между собой по размеру, форме, строению и функции, а также около 1 000 связок, которые совместно с костями и мышцами формируют опорно-двигательный аппарат. Суставы обеспечивают плавное скольжение сочленяющихся поверхностей, служат амортизаторами при движении и физической нагрузке, обеспечивают опору и позволяют сохранять нужное положение тела в пространстве. Каждое суставное соединение состоит из суставной поверхности, покрытой хрящом, из суставной капсулы и суставной полости. Вспомогательными элементами сустава являются связки, мениск, суставной диск и суставная губа, синовиальные сумка, складка и синовиальное влагалище.

Хрящ является специализированной тканью, не содержащей сосудов и нервов. В его состав входят компоненты экстрацеллюлярного матрикса (коллагены, протеогликаны, неколлагеновые белки), вода и хондроциты и хондробласты. Хондроциты – клетки мезенхимального происхождения, и это единственный тип клеток, содержащийся в хрящевой ткани. Они обеспечивают регуляцию анаболических и катаболических процессов, регенерацию хряща в случае повреждения. Форма, количество и активность хондроцитов зависят от типа хрящевой ткани (гиалиновая, эластичная, волокнистая), от активируемых сигнальных каскадов: Wnt- β -катенина (Wnt – wingless type), трансформирующего ростового фактора β (TGF- β), костного морфогенетического протеина (BMP), фактора роста фибробластов (FGF) и мн. др. [1–3].

Протеогликаны гидрофильны, образованы гликозаминогликанами (цепи хондроитина и глюкозамина) и обеспечивают компрессионную стабильность хряща. Агрекан – основной протеогликан хрящевой ткани, и на его долю приходится около 25% сухой массы хряща. Связь агрекана с гиалуроновой кислотой обеспечивают связывающие белки, в результате формируются крупные комплексы, включающие до 100 мономеров агрекана [4]. Из коллагена II, IX и XI типа в матриксе хряща формируются тонкие коллагеновые волокна или коллагеновые пучки в зависимости от типа хрящевой ткани. Коллагеновые волокна связаны между собой прочными межмолекулярными связями и образуют полимерные сети, обеспечивающие форму, прочность, способность

хряща к растяжению. Синтезируется коллаген преимущественно в фибробласте с помощью реакций гидроксирования. Синтез катализируют специфические ферменты, активность которых зависит от целого ряда факторов. Например, синтез 4-гидроксипролина, входящего в состав коллагена, катализирует пролингидроксилаза, активный центр которой содержит двухвалентную форму железа, активность последнего зависит от концентрации витамина С (аскорбиновая кислота). В случае дефицита витамина С нарушается синтез коллагена, формируются различные модификации и связанные с ними заболевания, среди которых наиболее известно цинга.

Матрикс хряща взрослого человека содержит преимущественно коллаген II типа, который синтезируется как спиралевидная белковая молекула, состоящая из трех идентичных альфа-цепей [4–6], и кодируется геном COL2A1. Мутации в этом гене могут сопровождаться возникновением фенотипических проявлений, таких как синдром Книста, синдром Стиклера, ахондроплазия и внутриматочная гибель плода, а также ранних форм ОА [7, 8]. Установлено, что деградация или уменьшение коллагена II типа в матриксе хряща сопровождается возникновением и прогрессированием ОА. Важную роль в деградации хряща играют коллагеназы, синтез которых также осуществляют хондроциты [9].

ДИСБАЛАНС В СТРУКТУРЕ ПИТАНИЯ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ СУСТАВОВ

Основные вещества, необходимые для синтеза протеогликанов и коллагенов, обеспечения здоровья суставов, поступают с пищей. Дисбаланс в структуре питания на фоне снижения в суточном рационе белков животного и растительного происхождения, микроэлементов и витаминов, на фоне избыточного потребления жиров и углеводов негативно сказывается на состоянии соединительной ткани и всех структур, образующих сустав. Углеводы и жиры – основной источник энергии для человека (при сгорании 1 г жира образуется 9 кКал). Жиры способствуют усвоению витаминов А, Д, Е, К, участвуют в синтезе структурных компонентов клеток соединительной ткани. Насыщенные жирные кислоты (содержатся в составе животных жиров) и ненасыщенные жирные кислоты (содержатся в растительных маслах) определяют свойства жиров [10]. Малоактивный образ жизни

сопровождается снижением до 2 000–2 500 ккал средней суточной энергетической потребности, а изменение пищевого поведения способствует возникновению ожирения, что подтверждается данными статистики. Так, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила, что почти 2 млрд человек имеют избыточный вес¹.

Ожирение рассматривается как значимый фактор возникновения и прогрессирования ОА не только из-за увеличения нагрузки весом на суставы, но и через выработку патогенетически активных веществ, таких как адипокины. Они совместно с другими цитокинами, прежде всего с ИЛ-1, способствуют возникновению и поддержанию хронического воспаления в суставах, увеличению синтеза провоспалительных медиаторов в тканях сустава и катаболических процессов в хряще [11]. С ожирением ассоциируется возникновение и прогрессирование сахарного диабета второго типа, артериальной гипертонии, гиперурикемии, дислипидемии, атеросклероза и других заболеваний, которые, в свою очередь, негативно влияют на соединительную ткань суставов и рассматриваются как самостоятельный (метаболический) фенотип ОА [12].

Другая проблема неблагополучия суставов связана с недостаточным поступлением в организм белка, витаминов, микроэлементов и проявляется дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Распространенность ДСТ в некоторых популяциях достигает 85,4% и обусловлена генными мутациями, реализующимися под воздействием факторов окружающей среды, в первую очередь дисбаланса в структуре питания [13–19]. С увеличением возраста количество и выраженность диспластических признаков нарастает [20, 21]. В основе ДСТ лежат дефекты структуры компонентов внеклеточного матрикса, в первую очередь протеогликанов, коллагена и эластина [13, 15, 17, 22]. Установлено негативное влияние ДСТ на течение, прогноз и исходы практически всех заболеваний [14, 17, 23] внутренних органов и суставов. Наряду с редко встречающимися наследственными синдромами ДСТ, такими как синдром Стиклера, Элерса – Данло, Марфана, Билса, несовершенный остеогенез и другие, существуют аномалии в виде стертых, недифференцированных форм. В комплексе профилактических мероприятий рассматривается сбалансированная диета, включающая продукты с достаточным количеством белка и высоким содержанием микро-и макроэлементов.

Недостаточность питания (синонимы: мальнутриция, белково-энергетическая недостаточность) – проблема пожилых пациентов. Недостаточность питания – это патологическое состояние, которое рассматривается как следствие между несоответствием поступления и использования питательных веществ, сопровождается снижением массы тела, изменением компонентного состава организма, уменьшением физического и умственного состояния [24]. При этом страдают все органы и системы, в т. ч. суставы и соединительная ткань. Вынужденные ограничения в приеме определенных продуктов могут быть связа-

ны с нарушением функции почек, сердца, эндокринных органов, желудочно-кишечного тракта. На этом фоне возникают или прогрессируют болезни суставов как следствие дефицитных состояний витаминов, минералов, белков, жиров или углеводов.

Воздействие различных экзогенных и эндогенных факторов, таких как травмы, микроповреждения, эндотоксин, образование микрокристаллов и мн. др., сопровождается возникновением воспаления, различных заболеваний суставов, которые проявляются прежде всего болью, дефицитацией и ограничением функции.

Одним из наиболее распространенных заболеваний суставов является остеоартрит (ОА), который рассматривается как возраст-зависимое заболевание. ОА известен давно и долгие годы считался дегенеративно-дистрофическим поражением суставов вследствие возрастных изменений или тяжелой физической нагрузки. В последние годы появились убедительные доказательства того, что в патогенезе ОА ведущее место принадлежит хроническому воспалению, с которым связывают нарушение метаболизма тканей сустава, деградацию хряща, нарушение ремоделирования кости, формирование остеофитов, снижение функции сустава². Установлено, что острая травма тканей сустава или его хроническое повреждение сопровождаются формированием продуктов разрушения хряща, которые стимулируют синовиоциты и иммунные клетки к синтезу провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов: интерлейкинов 1 β , 6, 8, TNF, PGE₂, LTB₄, NO, нейропептидов, адипокинов, ADAMTS и матриксных металлопротеиназ. Высвобождение в синовиальную жидкость матричных молекул активирует Toll-подобные рецепторы и комплемент, приводит к формированию порочного круга при ОА [25, 26].

РОЛЬ SYSADOA И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК ХОНДРОИТИНА И ГЛЮКОЗАМИНА В БЛАГОПОЛУЧИИ СУСТАВОВ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Роль SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) на протяжении более двадцати лет принадлежит оригинальным препаратам глюкозамина сульфата (ГлС) и хондроитина сульфата (ХС), которые являются симптоматическими лекарственными средствами замедленного действия при лечении ОА. В ходе клинических исследований с высоким уровнем доказательности было продемонстрировано, что SYSADOA не только симптом-модифицирующие, но и структурно-модифицирующие или болезнь-модифицирующие средства [27, 28]. Оригинальные лекарственные препараты, их дженерики и биологически активные добавки (БАД), в состав которых входят глюкозамин и/или хондроитин, обладают высоким уровнем безопасности, широко используются во многих странах мира, в т. ч. в России, для профилактики и лечения ОА. Им отводится центральное место в алгоритме, предложенном Европейским обществом по клиническим

¹ Obesity and overweight. World Health Organization: site. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.

² Standardization of Osteoarthritis Definitions. Osteoarthritis Research Society International. (Electronic resource). Available at: <https://oarsi.org/research/standardization-osteoarthritis-definitions>.

и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) и основанном на рациональном использовании нефармакологических, фармакологических и хирургических способов, методов и средств для уменьшения выраженности боли и воспаления при ОА на различных стадиях заболевания [29]. Препараты и качественные БАД глюкозамина и хондроитина, а также их комбинация включены в российские клинические рекомендации по лечению ОА [30].

Известно, что при ОА экзогенный ХС ингибирует синтез ферментов и оксида азота, участвующих в катаболизме хряща. стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Благодаря высокому содержанию ХС в матриксе хряща поддерживается его плотность и упругость. Установлено, что длительное применение ХС уменьшает резорбцию субхондральной кости, замедляет эрозивное повреждение поверхностей суставов кистей и сужение суставной щели коленных суставов [31–35]. Экзогенный ГЛ не только ингибирует катаболическую активность хондроцитов, но и оказывает влияние на экспрессию генов хрящевой ткани, а также уменьшает продукцию простагландина E2 (PGE2) [36]. ГЛ препятствует активации сигнального пути ядерного фактора каппа В (NF- κ B), что позволяет предотвратить внутриклеточный каскад сигнальных цитокинов в хондроцитах и синовиальных клетках [37–40], прежде всего ИЛ-1 β , который является не только провоспалительным цитокином, но и триггером экспрессии факторов воспаления (ЦОГ-2, iNOS, ИЛ-6, ФНО α и др.). ГЛ снижает и контролирует экспрессию генов этих факторов [37, 41], а длительное его применение препятствует разрушению хрящевой ткани благодаря снижению активности MMP-3 и экспрессии mPNC [41]. Большинство солей ГЛ продемонстрировали эти эффекты *in vitro*. Наиболее распространенной формой ГЛ является глюкозамина гидрохлорид, который, как правило, в БАД, используется в комбинации с ХС.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ, СОДЕРЖАЩИЕ КОЛЛАГЕН 2-ГО ТИПА, ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ БЛАГОПОЛУЧИЯ СУСТАВОВ

В последние годы возрос интерес к применению коллагена 2-го типа в связи с появлением доказательств его эффективности и безопасности, которые были получены в ходе исследований на животных, здоровых добровольцах и пациентах с гонартрозом 1–2-й стадии по Kellgren – Lawgense. Неденатурированный (нативный) коллаген 2-го типа получают по запатентованной технологии (длительное извлечение натурального коллагена из хряща куриной грудки в условиях низких температур), при этом сохраняются иммуногенные участки (эпитопы) молекулы коллагена. Предполагаемый механизм действия объясняют феноменом оральной толерантности (форма периферической иммунологической толерантности), при котором не наблюдается иммунный ответ (местный или системный) на пищевые антигены [42, 43]. Он направлен на предотвращение развития реакций гиперчувствительности на пищевые белковые антигены или на нормаль-

ную микрофлору желудочно-кишечного тракта [44]. Феномен оральной толерантности известен с начала XX в. [45], однако до настоящего времени механизм развития до конца не ясен. Ключевая роль отводится лимфоидной ткани кишечника (GALT-система), состоящей из Пейеровых бляшек, изолированных лимфоидных фолликулов и мезентеральных лимфатических узлов. Ключевую роль играют CD103+-дендритные клетки (ДК), которые способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в Т-регуляторные клетки (T-reg) в мезентеральных лимфатических узлах. Кроме этого, CD103+-ДК индуцируют экспрессию хоминговых рецепторов CCR9 и α 4 β 7 на T-reg-клетках. Из мезентеральных лимфатических узлов Т-регуляторные клетки мигрируют в собственную пластину слизистой оболочки кишки, где участвуют в поддержании толерантности к соответствующим антигенам [46–49]. В формировании системной оральной толерантности важную роль играет печень, т. к. абсорбированные антигены через систему воротной вены поступают в нее и захватываются плазмацитоидными дендритными клетками печени, которые способствуют анергии антиген-специфических Т-клеток [50]. При высокой концентрации антигена анергия CD4+- и CD8+-Т-клеток также может индуцироваться в мезентеральных лимфатических узлах [51, 52]. Дисрегуляция этого процесса сопровождается развитием пищевых аллергий и целиакии.

Доказательства эффективности неденатурированного коллагена 2-го типа были получены в эксперименте на крысах (модель ОА). Было доказано сохранение целостности губчатого вещества костной ткани, уменьшение формирования остеофитов, позитивное влияние на хрящ, способность кости выдерживать нагрузку [53]. В другом исследовании на крысах (неденатурированный коллаген 2-го типа вводили с пищей 13 дней) установлено достоверное снижение концентрации С-телопептида коллагена 2-го типа (CTX-II – маркер хрящевой деструкции) в плазме и моче, повышение порога болевой чувствительности [54].

Исследование на здоровых добровольцах, которые при значительной физической нагрузке отмечали дискомфорт в коленных суставах, продемонстрировало достоверное улучшение разгибания в коленных суставах на фоне физической нагрузки в группе, получавшей неденатурированный коллаген 2-го типа, по сравнению с группой плацебо ($p = 0,011$), также отмечено улучшение разгибания по сравнению с исходными показателями ($p = 0,002$). Показано, что время между началом физической нагрузки и появлением дискомфорта в суставах увеличилось ($p = 0,019$). В группе плацебо различия отсутствовали. Исследование было запланировано и проведено как двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое, длительность наблюдения и приема неденатурированного коллагена 2-го типа в дозе 40 мг составила 4 мес. За этот период не было зарегистрировано нежелательных реакций [55].

Сравнительное исследование в трех группах по изучению эффективности неденатурированного коллагена 2-го типа в дозе 40 мг/сут, комбинации ХС 1 200 мг/сут

и ГЛ 1 500 мг/сут, а также плацебо в течение трех месяцев у пациентов с ОА коленных суставов 2–3-й стадии по Kellgren – Lawrence показало, что в группе, получавшей неденатурированный коллаген 2-го типа, было достоверное снижение индекса WOMAC по сравнению с плацебо (33% vs 14%) как после первого, так и второго, и третьего месяцев наблюдения ($p < 0,005$). В группе пациентов, получавших комбинацию ХС и ГЛ, достоверное улучшение индекса WOMAC по сравнению с плацебо отмечено после первого ($p < 0,005$) и второго месяцев терапии ($p < 0,5$). Достоверное повышение толерантности к физической нагрузке отмечено среди пациентов, получавших неденатурированный коллаген 2-го типа, по сравнению с получавшими комбинацию ХС и ГЛ. Число нежелательных реакций во всех группах было сопоставимо [56].

В другом многоцентровом двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании по изучению эффективности неденатурированного коллагена 2-го типа 40 мг/сут, комбинации ГЛ 1 500 мг/сут и ХС 1 200 мг/сут и плацебо с включением 191 пациента с ОА коленных суставов 2–3-й стадии по Kellgren – Lawrence было установлено достоверное снижение общего показателя индекса WOMAC на фоне приема неденатурированного коллагена 2-го типа по сравнению с плацебо ($p = 0,002$) и с комбинацией ХС и ГЛ ($p = 0,04$). Прием неденатурированного коллагена 2-го типа сопровождался достоверным снижением таких показателей WOMAC, как боль ($p = 0,0003$, коллаген vs плацебо; $p = 0,016$, коллаген vs ХС и ГЛ); скованность ($p = 0,004$, коллаген vs плацебо; $p = 0,044$, коллаген vs ХС и ГЛ); оценка двигательных функций ($p = 0,007$, коллаген vs плацебо). Длительность наблюдения составила 6 мес. Безопасность была сопоставима между группами [57].

Доказательства безопасности и эффективности неденатурированного коллагена 2-го типа, полученные в ходе исследований на экспериментальных животных, сравнительных плацебо-контролируемых исследований, позволили FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) зарегистрировать неденатурированный коллаген 2-го типа в США как биологически активную пищевую добавку с целью применения для профилактики или в составе комплексного лечения ОА коленных суставов.

В Российской Федерации зарегистрирована биологически активная добавка Доппельгерц MSM Gelenk Extra, в состав которой входит неденатурированный коллаген II типа UC-II® (BioCell Collagen II, получаемый из хряща грудины цыплят) 40 мг, витамин С (аскорбиновая кислота 50 мг), марганец (марганца цитрат 0,5 мг), хондроитин сульфат 100 мг, глюкозамин гидрохлорид 800 мг, метилсульфонилметан 500 мг. Терапевтические свойства неденатурированного коллагена II типа в дозе 40 мг подтверждены исследованиями, процитированными выше. Продукт выпускается в капсулах небольшого размера, рекомендуется по две капсулы в сутки во время приема пищи. Упаковка рассчитана на 1 мес. непрерывного использования. Уникальная комбинация, содержащая основные компоненты матрикса хряща (коллаген II типа,

хондроитин, глюкозамин), витамин С, метилсульфонилметан и минералы, обеспечивает оптимальный способ восполнения дефицита основных веществ для благополучия суставов. Препарат отличается высоким европейское качество. Доппельгерц MSM Gelenk Extra – абсолютно новый подход к профилактике и комплексной терапии ОА коленных суставов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От благополучия суставов зависит функционирование всего опорно-двигательного аппарата человека: способность передвигаться, осуществлять самообслуживание и профессиональную деятельность, сохранять нужное положение тела в пространстве и мн. др. Различные экзогенные и эндогенные факторы оказывают негативное влияние на структуры, образующие сустав. Так, избыточная нагрузка весом вследствие ожирения, спортивная и производственная травма, хронические заболевания способствуют возникновению и поддержанию воспаления, деструкции суставов, сопровождаются болью и нарушением функции. Недостаточность питания или вынужденные ограничения в приеме определенных продуктов, особенно в пожилом возрасте, вызывают дефицит витаминов, минералов, белков, жиров или углеводов, нарушение компонентного состава суставов и органов. Но пищевое поведение не только фактор возникновения или обострения хронических заболеваний, но и – совместно с медикаментозной терапией – способ коррекции течения болезней.

В последние годы медицинское сообщество стало проявлять интерес к поддержанию нутритивного статуса, в т. ч. с помощью БАД, которые в нашей стране рассматриваются как добавка к пище и оптимальный способ восполнения дефицита основных веществ. В то же самое время эксперты Кохрейн рассматривают БАД как компонент дополнительной и альтернативной медицины (Complementary and Alternative Medicine – CAM). Одновременное использование БАД, нефармакологических и фармакологических методов способствует профилактике неблагополучия суставов, значимому снижению боли, нормализации или увеличению объема движений. Получены доказательства эффективности и безопасности хондроитина и глюкозамина в составе оригинальных препаратов и в составе БАД при лечении ОА. Благодаря результатам клинических исследований возрастает интерес к применению продуктов коллагена 2-го типа в составе комплексного лечения ОА. Применение коллагена 2-го типа в комбинации с хондроитином и глюкозамин является перспективным методом предупреждения неблагополучия суставов. По мнению специалистов, не терапевтическая, а профилактическая стратегия, в т. ч. на основе пищевой коррекции, позволит снизить затраты на 24 млрд долл. в год и перераспределить средства на актуальные цели и задачи общества [58].



Поступила / Received 07.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2022
Принята в печать / Accepted 13.05.2022

Список литературы / References

- Akiyama H., Lefebvre V. Unraveling the transcriptional regulatory machinery in chondrogenesis. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(4):390–395. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0273-9>.
- Wang W., Rigueur D., Lyons K.M. TGF β signaling in cartilage development and maintenance. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2014;102(1):37–51. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21058>.
- Xin W., Heilig J., Paulsson M., Zaucke F. Collagen II regulates chondrocyte integrin expression profile and differentiation. *Connect Tissue Res.* 2015;56(4):307–314. <https://doi.org/10.3109/0308207.2015.1026965>.
- Firestein G., Budd R., Gabriel S., McInnes I., O'Dell J. *Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 2288 p. Available at: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/44/6/964.full.pdf>.
- Eyre D.R. The collagens of articular cartilage. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21(3 Suppl):2–11. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(91\)90035-x](https://doi.org/10.1016/0049-0172(91)90035-x).
- Eyre D.R. Collagens and cartilage matrix homeostasis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427 Suppl:118–122. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000144855.48640.b9>.
- Vikkula M., Metsäranta M., Ala-Kokko L. Type II collagen mutations in rare and common cartilage diseases. *Ann Med.* 1994;26(2):107–114. <https://doi.org/10.3109/07853899409147337>.
- Kannu P., Bateman J., Savarirayan R. Clinical phenotypes associated with type II collagen mutations. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(2):38–43. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01979.x>.
- Eyre D.R., Weis M.A., Wu J.J. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework. *Eur Cell Mater.* 2006;12:57–63. <https://doi.org/10.22203/ecm.v012a07>.
- Сметнева Н.С., Погожева А.В., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Дыдыкина И.С., Коваленко А.А. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Вопросы питания.* 2020;89(3):114–124. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10035>.
- Smetneva N.S., Pogozheva A.V., Vasiliev Yu.L., Dydykin S.S., Dydykina I.S., Kovalenko A.A. The role of optimal nutrition in the prevention of cardiovascular disease. *Voprosy Pitaniia.* 2020;89(3):114–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10035>.
- McNulty A.L., Miller M.R., O'Connor S.K., Guilak F. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism. *Connect Tissue Res.* 2011;52(6):523–533. <https://doi.org/10.3109/0308207.2011.597902>.
- Zhuo Q., Yang W., Chen J., Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(12):729–737. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.135>.
- Кытко О.В., Дыдыкина И.С., Санькова М.В., Крючко П.В., Чиликов В.В. Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани. *Вопросы питания.* 2020;89(5):35–43. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10064>.
- Kytko O.V., Dydykina I.S., Sankova M.V., Kryuchko P.V., Chilikov V.V. Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome. *Voprosy Pitaniia.* 2020;89(5):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10064>.
- Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А., Гольцова Л.Г. и др. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018;13(1.2):137–209. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>.
- Martynov A.I., Nechaeva G.I., Akatova E.V., Vershinina M.V., Viktorova I.A., Gol'tova L.G. et al. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical News of North Caucasus.* 2018;13(1.2):137–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>.
- Рычкова Т.И. Физиологическая роль магния и значение его дефицита при дисплазии соединительной ткани у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2011;90(2):114–120. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/310/2011_2_2895.pdf.
- Rychkova T.I. The physiological role of magnesium and the significance of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia in children. *Pediatrics.* 2011;90(2):114–120. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/310/2011_2_2895.pdf.
- Доценко Н.Я., Герасименко Л.В., Боев С.С., Шехунова И.А., Дедова В.О. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста: прогноз. *Украинский ревматологический журнал.* 2012;1(47):19–23. Режим доступа: <https://library.odmu.edu.ua/catalog/376989>.
- Docenka N.Ya., Gerasimenko L.V., Boev S.S., Shekhunova I.A., Dedova V.O. Manifestations of unclassified connective tissue dysplasia in relation to age: prognosis. *Ukrainskij Revmatologichnij Zhurnal.* 2012;1(47):19–23. (In Russ.) Available at: <https://library.odmu.edu.ua/catalog/376989>.
- Кильдибарова Р.Р., Нечаева Г.И., Чернышова Т.Е. *Дисплазия соединительной ткани*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 160 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5325-4-DYS-2020-1-160>.
- Kil'diyarova R.R., Nechaeva G.I., Chernyshova T.E. *Connective tissue dysplasia*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 160 p. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.33029/9704-5325-4-DYS-2020-1-160>.
- Трисветова Е.Л. Гомеостаз магния и старение. *Медицинские новости.* 2018;2(45–50). Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8271>.
- Trisvetova E.L. Magnesium homeostasis and aging. *Medicinskie Novosti.* 2018;2(45–50). (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8271>.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A. *Magnesium and Pyridoxine: Fundamental Studies and Clinical Practice*. New York: Nova Science Publishers; 2009. 196 p. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/catalog/101503279>.
- Шилов А.М., Мельник М.В., Свиридова А.Ю. Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния. *Фарматека.* 2010;20(35–38). Режим доступа: https://www.health-ua.com/pics/pdf/ZU_2011_04/27.pdf.
- Shilov A.M., Mel'nik M.V., Sviridova A.Yu. Connective tissue dysplasia and magnesium deficiency. *Farmateka.* 2010;20(35–38). (In Russ.) Available at: https://www.health-ua.com/pics/pdf/ZU_2011_04/27.pdf.
- Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Пименов Л.Т., Стерхова Е.В., Сметанин М.Ю. Изучение корреляции между количеством фенов недифференцированной дисплазии соединительной ткани и уровнем магния в ротовой жидкости. *Терапия.* 2018;6(97–102). <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.6.97-102>.
- Kononova N.Yu., Chernyshova T.E., Pimenov L.T., Sterhova E.V., Smetanin M.Yu. Examination of the correlation between the number of fenes of undifferentiated connective tissue dysplasia and oral magnesium levels. *Therapy.* 2018;6(97–102). (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.6.97-102>.
- Arseni L., Lombardi A., Orioli D. From Structure to Phenotype: Impact of Collagen Alterations on Human Health. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1407. <https://doi.org/10.3390/ijms19051407>.
- Бен Салха М., Репина Н.Б., Усачев И.А., Дмитриева М.Н. Фено- и генотипические характеристики недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2018;7(1):33–39. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-33-39>.
- Ben Salkha M., Repina N.B., Usachev I.A., Dmitrieva M.N. Pheno- and genotypic characteristics of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2018;7(1):33–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-33-39>.
- Ткачева О.Н., Тютельян В.А., Шестопалов А.Е., Котовская Ю.В., Стародубова А.В., Погожева А.В. и др. *Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации*. М.: Издательство Перо; 2021. 170 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/116/original/15.Недостаточность_питания_%28мальнутриция%29_u_пациентов_пожилого_и_старческого_возраста_2021.pdf1641888378.
- Tkacheva O.N., Tutel'yan V.A., Shestopalov A.E., Kotovskaya Yu.V., Starodubova A.V., Pogozheva A.V. *Malnutrition (malnutrition) in elderly and elderly patients: clinical guidelines*. Moscow: Pero Publishers; 2021. 170 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/116/original/15.Недостаточность_питания_%28мальнутриция%29_u_пациентов_пожилого_и_старческого_возраста_2021.pdf1641888378.
- Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):18. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1229-9>.
- Henrotin Y., Pesesse L., Lambert C. Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014;6(1):20–34. <https://doi.org/10.1177/1759720X13514669>.
- Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C., Dorais M., Delorme P. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):547–556. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203906>.
- Fransen M., Agaliotis M., Nairn L., Votrubaec M., Bridgett L., Su S. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):851–858. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203954>.
- Brüyère O., Honvo G., Veronesi N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
- Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. Режим доступа: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>.
- Nasonov E.L. *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.) Available at: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>.
- Engles C.D., Hauser P.J., Abdullah S.N., Culkin D.J., Hurst R.E. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage "leaky bladder" model of cystitis. *Urology.* 2012;79(2):483.e13–17. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.10.010>.
- Hardingham T. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6(3)–5. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(98\)80004-6](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(98)80004-6).

33. Tat S.K., Pelletier J.P., Vergés J., Lajeunesse D., Montell E., Fahmi H. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R117. <https://doi.org/10.1186/ar2325>.
34. Алексеева Л.И. Фармакотерапия остеоартроза: роль и место хондроитин сульфата. *Трудный пациент.* 2007;5(5):43–47. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoterapiya-osteoartroza-rol-i-mesto-hondroitin-sulfata>.
Alekseeva L.I. Pharmacotherapy of osteoarthritis: the role and place of chondroitin sulfate. *Trudnyy Pacient.* 2007;5(5):43–47. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoterapiya-osteoartroza-rol-i-mesto-hondroitin-sulfata>.
35. Largo R., Sanches-Pernaute O., Moreno-Rubio J., Marcos M., Herrero-Beaumont G. Chondroitin sulfate prevents synovial inflammation in an experimental model of chronic arthritis, which might be mediated by the inhibition of the NF- κ B dependent pathway. *Osteoarthritis Cart.* 2008;16(4 Suppl.):28–29. [https://doi.org/10.1016/S1063-4584\(08\)60081-3](https://doi.org/10.1016/S1063-4584(08)60081-3).
36. Reginster J.Y., Neuprez A., Lecart M.P., Sarlet N., Bruyere O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):2959–2967. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2416-2>.
37. Kucharz E.J., Kovalenko V., Szántó S., Bruyère O., Cooper C., Reginster J.-Y. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Current Medical Research and Opinion.* 2016;32(6):997–1004. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1154521>.
38. Largo R., Alvarez-Soria M.A., Díez-Ortego I., Calvo E., Sánchez-Pernaute O., Egido J., Herrero-Beaumont G. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(4):290–298. [https://doi.org/10.1016/S1063-4584\(03\)00028-1](https://doi.org/10.1016/S1063-4584(03)00028-1).
39. Gouze J.N., Bianchi A., Bécue P., Dauça M., Netter P., Magdalou J. et al. Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF- κ B pathway. *FEBS Lett.* 2002;510(3):166–170. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)03255-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)03255-0).
40. Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J., Orth M.W. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13(5):387–394. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.01.003>.
41. Taniguchi S., Ryu J., Seki M., Sumino T., Tokuhashi Y., Esumi M. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res.* 2012;30(5):673–678. <https://doi.org/10.1002/jor.22003>.
42. Faria A.M., Weiner H.L. Oral tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 2006;13(2–4):143–157. <https://doi.org/10.1080/17402520600876804>.
43. Дыдыкина И.С., Нурбаева К.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А., Зоткин Е.Г. От знания механизма действия лекарственного средства – к принятию решения о профилактике и лечении остеоартрита на примере неденатурированного коллагена II типа (Сустафлекс). *PMJ.* 2020;28(7):14–18. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot_znaniya_mehanizma_deystviya_k_prinyatiyuresheniya_o_vybore_podhoda_k_profilaktike_i_lecheniyu_osteoartrita.
- Dydykina I.S., Nurbaeva K.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A., Zotkin E.G. From knowledge of the mechanism of action of a drug to decision-making about the prevention and treatment of osteoarthritis using the example of undenatured collagen type II (Sustaflex). *RMJ.* 2020;28(7):14–18. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot_znaniya_mehanizma_deystviya_k_prinyatiyuresheniya_o_vybore_podhoda_k_profilaktike_i_lecheniyu_osteoartrita.
44. Weiner H.L., da Cunha A.P., Quintana F., Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev.* 2011;241(1):241–259. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01017.x>.
45. Rezende R.M., Weiner H.L. History and mechanisms of oral tolerance. *Semin in Immunol.* 2017;30:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.07.004>.
46. Wambre E., Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):27–37. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.003>.
47. Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012;5(3):232–239. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.4>.
48. Jaensson E., Uronen-Hansson H., Pabst O., Eksteen B., Tian J., Coombes J.L. et al. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med.* 2008;205(9):2139–2149. <https://doi.org/10.1084/jem.20080414>.
49. Commins S.P. Mechanisms of Oral Tolerance. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(6):1523–1529. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.07.013>.
50. Dubois B., Joubert G., Gomez de Agüero M., Gouanvic M., Goubier A., Kaiserlian D. Sequential role of plasmacytoid dendritic cells and regulatory T cells in oral tolerance. *Gastroenterology.* 2009;137(3):1019–1028. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.055>.
51. Kim K.S., Surh C.D. Induction of immune tolerance to dietary antigens. *Adv Exp Med Biol.* 2015;850:93–118. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15774-0_8.
52. Tordesillas L., Berin M.C. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2018;55(2):107–117. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8680-5>.
53. Bagi C.M., Berryman E.R., Teo S., Lane N.E. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(12):2080–2090. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.08.013>.
54. Di Cesare Mannelli L., Micheli L., Zanardelli M., Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:228. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-228>.
55. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lau F.C., Molina J.P.L., Pakdaman M.N., Shamie A.N., Udani J.K. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Society Sports Nutr.* 2013;10(1):48. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-10-48>.
56. Crowley D.C., Lau F.C., Sharma P., Evans M., Guthrie N., Bagchi M. et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci.* 2009;6(6):312–321. <https://doi.org/10.1155/ijms.6.312>.
57. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lane N.E. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J.* 2016;15:14. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0130-8>.
58. Carnauba R.A., Lajolo F.M., Cyrillo D.C. Economic outcomes of nutritional interventions with functional bioactive compounds. *Nutrire.* 2019;44:1–6. <https://doi.org/10.1186/s41110-019-0100-y> 03 July 2019.

Информация об авторах:

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; dydykina_is@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; polina_dydykina@mail.ru

Аболешина Александра Вадимовна, клинический ординатор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; abolyoshina@yandex.ru

Коваленко Алексей Анатольевич, к.м.н., главный врач Университетской клинической больницы №5, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; alexey-kovalenko@yandex.ru

Information about the authors:

Irina S. Dydykina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Rheumatoid Arthritis Evolution, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Antirheumatics Safety Monitoring Laboratory, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; polina_dydykina@mail.ru

Aleksandra A. Abolyoshina, Resident Doctor, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; abolyoshina@yandex.ru

Alexey A. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer of University Clinical Hospital No 5, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; alexey-kovalenko@yandex.ru

Ингибиторы интерлейкина-6: от терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний до использования при COVID-19

Н.В. Муравьева[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>, muravjeva@mail.ru

Б.С. Белов, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Ключевую роль в развитии хронического аутоиммунного воспаления играют провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин 6 (ИЛ-6). Внедрение в клиническую практику моноклональных антител, ингибирующих ИЛ-6, является значимым событием в ревматологии и в настоящее время рассматривается как перспективное направление в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Первым ингибитором ИЛ-6 (иИЛ-6), вошедшим в практику ревматологов, стал тоцилизумаб (ТЦЗ), вторым – сарилумаб (САР). В многочисленных исследованиях показана высокая эффективность иИЛ-6: применение препаратов приводит к быстрому уменьшению клинических проявлений ревматоидного артрита (РА) и снижению лабораторных признаков воспаления, способствуя достижению низкой активности или ремиссии, улучшает качество жизни пациентов, а также замедляет рентгенологическое прогрессирование заболевания. В то же время иИЛ-6 обладают удовлетворительным профилем безопасности. Всеобщая проблема современности – пандемия новой коронавирусной инфекции закономерно привела к попыткам использования иИЛ-6 у пациентов с тяжелым и критическим течением заболевания, поскольку в патогенезе COVID-19 важную роль играет именно ИЛ-6, что подтверждается результатами многочисленных исследований. Однако данные об эффективности и безопасности этих препаратов при COVID-19 противоречивы, что требует проведения более масштабных контролируемых исследований. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы эффективности и безопасности ТЦЗ и САР у больных ревматического профиля и у пациентов с COVID-19. Обзор иллюстрирован примерами из реальной клинической практики.

Ключевые слова: интерлейкин 6, тоцилизумаб, сарилумаб, иммуновоспалительные ревматические заболевания, ревматоидный артрит, COVID-19, синдром цитокинового шторма

Для цитирования: Муравьева Н.В., Белов Б.С. Ингибиторы интерлейкина-6: от терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний до использования при COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(11):88–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-88-94>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interleukin-6 inhibitors: from the therapy of immuno-inflammatory rheumatic diseases to use in COVID-19

Natalia V. Muravyeva[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>, muravjeva@mail.ru

Boris S. Belov, <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>, belovbor@yandex.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The key role in the development of chronic autoimmune inflammation is played by pro-inflammatory cytokines, in particular, interleukin 6 (IL-6). The introduction into clinical practice of monoclonal antibodies inhibiting IL-6 is a significant event in rheumatology and is currently considered as a promising direction in the treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases. The first inhibitor of IL-6 (IL-6), which entered the practice of rheumatologists, was tocilizumab (TCZ), the second – sarilumab (SAR). Numerous studies have shown the high effectiveness of iIL-6: the use of drugs leads to a rapid decrease in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis (RA) and a decrease in laboratory signs of inflammation, contributing to the achievement of low activity or remission, improves the quality of life of patients, and also slows down the X-ray progression of the disease. At the same time, iIL-6 has a satisfactory safety profile. The universal problem of our time – the pandemic of a new coronavirus infection – has led to attempts to use IL-6 in patients with severe and critical disease, since IL-6 plays an important role in the pathogenesis of COVID-19, which is confirmed by the results of numerous studies. However, data on the efficacy and safety of these drugs in COVID-19 are contradictory, which requires conducting larger-scale controlled studies. This review examines the issues of the effectiveness and safety of TCZ and SAR in rheumatological patients and in patients with COVID-19. The review is illustrated with examples from real clinical practice.

Keywords: interleukin 6, tocilizumab, sarilumab, immuno-inflammatory rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, COVID-19, cytokine storm syndrome

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, ведущую роль в развитии хронического воспаления при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) играют провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин 6 (ИЛ-6), ингибция которого рассматривается как перспективное направление в терапии этих болезней [1]. ИЛ-6 обладает широким спектром системной и локальной активности, функционирует как аутокринный, паракринный и «гормоноподобный» регулятор физиологических и патологических процессов (регуляция острофазового ответа, дифференцировка «иммунных» клеток, участвующих в противоинфекционном иммунитете, «переключение» с «врожденного» на «приобретенный» тип иммунного ответа, стимуляция гемопоэза, неоангиогенез, остеокласт-опосредованное ремоделирование костной ткани и др.). Данные, касающиеся биологических эффектов ИЛ-6, исчерпывающе освещены в обзорах ряда авторов [1–3].

Первым ингибитором ИЛ-6 (иИЛ-6), внедренным в клиническую практику, стал тоцилизумаб (ТЦЗ), представляющий собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (МАТ) к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG₁, связывающийся как с растворимыми, так и мембранными рецепторами ИЛ-6 и ингибирующий оба сигнальных пути ИЛ-6-зависимой клеточной активации [1]. В дальнейшем был разработан другой иИЛ-6 – сарилумаб (САР), представляющий собой полностью человеческое МАТ к рецептору ИЛ-6, которое с высокой аффинностью связывается с мембранными и растворимыми рецепторами ИЛ-6, дозозависимым образом блокируя оба пути сигнализации ИЛ-6 без активации комплемент-зависимой или антителозависимой клеточной цитотоксичности [4]. Кроме того, в России доступны разработанные отечественными компаниями левилимаб (рекомбинантное МАТ к рецептору ИЛ-6, связывающийся и блокирующий как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6) и олокизумаб (гуманизированное МАТ, селективно связывающееся с человеческим ИЛ-6).

В настоящем обзоре рассмотрены эффективность и безопасность двух иИЛ-6 – ТЦЗ и САР при ИВРЗ и COVID-19. Представлены возможности применения ТЦЗ в реальной клинической практике.

ИНГИБИТОРЫ ИЛ-6 ПРИ ИМУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Эффективность ТЦЗ при РА была оценена в многочисленных зарубежных исследованиях (включая рандомизированные плацебо-контролируемые исследования –

РПКИ): SAMURAI, TOWARD, OPTION, RADIATE, SATORI, AMBITION, LITHE, ROSE, ACT-RAY, TAMARA, ACT-SURE [5–14]. Так, показано, что ТЦЗ эффективен у больных тяжелым РА, резистентным к метотрексату (МТ) и другим базисным противовоспалительным препаратам (БВП), ингибиторам фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α). Более того, по сравнению с другими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) установлена высокая эффективность монотерапии ТЦЗ. При этом эффективность препарата не зависит от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов, длительности и стадии заболевания, наличия или отсутствия РФ. Следует подчеркнуть, что эффект ТЦЗ является дозозависимым – хороший ответ по ACR70 или ремиссия по DAS28 чаще отмечаются у больных, получавших препарат в дозе 8 мг/кг, чем 4 мг/кг. Примечательно, что положительный клинический эффект терапии развивается быстро (в среднем через 2 нед.) и при дальнейшем применении препарата нарастает. Более того, после введения ТЦЗ происходит быстрое снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, сывороточного амилоида А, а также увеличение концентрации гемоглобина. Важной особенностью препарата является способность замедлять рентгенологическое прогрессирование РА (особенно в комбинации с МТ) независимо от влияния на клиническую активность заболевания.

Эффективность САР также была подтверждена в многоцентровых РПКИ: MOBILITY, EXTEND, KAKEHASI, TARGET, MONARCH [15–22]. Показано, что у больных активным РА, резистентным к МТ, терапия САР в дозе 150 мг или 200 мг каждые 2 нед. приводит к быстрому снижению активности РА, замедлению рентгенологического прогрессирования, улучшению качества жизни пациентов. Эффективность САР не зависит от пола, расы, возраста больных, статуса курения, длительности РА, позитивности по РФ и АЦЦП, исходного уровня С-реактивного белка, количества базисных препаратов, применения генно-инженерных биологических препаратов. Следует подчеркнуть, что лучшие рентгенологические результаты были отмечены у больных, начавших лечение с САР 200 мг каждые 2 нед., по сравнению с пациентами, ранее получавшими плацебо/САР 150 мг, с последующим переводом на САР 200 мг. Кроме того, у пациентов с массой тела больше 100 кг более эффективной является доза 200 мг.

Результаты, полученные в международных исследованиях, были подтверждены российским опытом применения ТЦЗ в рамках программы ЛОРНЕТ и САР по протоколу MOBILITY. Продемонстрированы быстрый и стойкий эффект ТЦЗ и САР при РА, улучшение качества жизни пациентов, замедление прогрессирования деструкции суставов, положительная динамика ультразвуковых признаков суставного воспаления и иммунологических биомаркеров активности воспалительного процесса [4, 23].

Эффективность ТЦЗ изучалась и при других ИВРЗ. Так, продемонстрирована высокая эффективность его при особой форме РА – болезни Стилла у взрослых (БСВ) [24]. Кроме того, эффективность препарата показана при гигантоклеточном артериите в сочетании с ревматической полимиалгией и артериите Такаясу [25]. Вместе с тем существуют данные об определенной эффективности ТЦЗ у больных системной склеродермией (прежде всего в отношении прогрессирования фиброза кожи и легких, улучшения общего состояния) [26].

В целом иИЛ-6 обладают удовлетворительным профилем безопасности. Тем не менее терапия этими препаратами ассоциируется с увеличением риска инфекционных осложнений, гиперлипидемии, гиперферментемии, гематологических нарушений. При этом факторами риска инфекций являются сопутствующая патология легких, возраст старше 65 лет, большая длительность РА, прием глюкокортикоидов (ГК) в дозе >5 мг/сут, применение нескольких БПВП [27, 28].

Согласно российским клиническим рекомендациям, при назначении иИЛ-6 следует принимать во внимание следующие факторы: применение указанных препаратов в качестве «первого» ГИБП наиболее целесообразно у пациентов с ярко выраженными конституциональными проявлениями РА (боли во многих суставах, длительная утренняя скованность, лихорадка, слабость, похудение, бессонница) и лабораторными нарушениями (значительное увеличение концентрации СРБ, ферритина, наличие тяжелой анемии); на фоне терапии этими препаратами необходим тщательный мониторинг абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов, печеночных ферментов, липидного профиля (ТЦЗ – каждый месяц в течение первых 6 мес. терапии, САР – 1-й контроль через 4–8 нед. от начала терапии, далее: нейтрофилы, тромбоциты – по показаниям, трансаминазы и липиды – каждые 3 и 6 мес. соответственно); поскольку иИЛ-6 снижают выраженность клинических и лабораторных проявлений, характерных для острофазового воспалительного ответа, необходим тщательный мониторинг инфекционных осложнений [29].

Представляем собственные наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Л., 1987 г. р., госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в сентябре 2019 г. с жалобами на боли и припухлость лучезапястных, коленных суставов, мелких суставов кистей и стоп, боли в плечевых, локтевых суставах, похудание на 5 кг за 2 мес., скованность в течение дня, субфебрильную температуру. Болен с ноября 2013 г., когда появилась утренняя скованность, развились артриты лучезапястных суставов, мелких суставов кистей. В дальнейшем присоединились артриты коленных суставов. В анализах крови: ускоренная СОЭ, повышение СРБ, РФ ++. Был диагностирован РА. Проводилась терапия сульфасалазином (СУЛЬФ) 2 г/сут (отменен из-за недостаточного эффекта), лефлуномидом (ЛЕФ) 20 мг/сут (отменен из-за развития гиперферментемии и диареи), метотрексатом (МТ) 20 мг/нед (в настоящее время), каждые

2–3 мес. в лучезапястные и коленные суставы вводили ГК. Ухудшение самочувствия в течение последних 2 мес.: похудел на 5 кг, беспокоят продолжительная утренняя скованность, боли в плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных суставах, мелких суставах кистей. При осмотре: общее состояние средней степени тяжести, бледность кожных покровов, периорбитальные тени, артриты лучезапястных, коленных суставов, пястно-фаланговых суставов 2–3-х пальцев кистей, проксимального межфалангового сустава 3-го пальца правой кисти и 4-го пальца левой кисти, плюснефаланговых суставов 2–3-х пальцев стоп, болезненность плечевых, локтевых суставов. В анализах крови гемоглобин 101 г/л, лейкоциты – $8,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 468×10^9 /л, СОЭ – 69 мм/ч, hsCRP – 140 мг/л, РФ – 127 МЕ/мл, АЦЦП > 500 Ед/мл. Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп: ревматоидный артрит 2-й стадии (единичные эрозии). Учитывая высокую активность заболевания, наличие конституциональных проявлений, недостаточную эффективность/развитие нежелательных явлений базисной терапии, был назначен ТЦЗ 8 мг/кг (560 мг). После первого введения ТЦЗ улучшилось самочувствие, уменьшились боли в суставах, экссудативный компонент воспаления в суставах, снизились СОЭ (37 мм/ч) и СРБ (83 мг/л). Через 6 мес. терапии купированы артриты, нормализовались СОЭ и СРБ, сохранялись минимально выраженные боли в лучезапястных, коленных суставах. Пациент не нуждался в приеме НПВП. Через 12 мес. терапии на фоне стойкой клинико-лабораторной ремиссии ТЦЗ был отменен, продолжен прием МТ 20 мг/нед. При контрольном рентгенологическом обследовании (через 12 мес. терапии) признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Через 16 мес. после отмены ТЦЗ сохраняется клинико-лабораторная медикаментозная ремиссия, пациент продолжает принимать МТ 15 мг/нед.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент С., 1989 г. р., госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2013 г. с жалобами на повышение температуры до 39°C , боли в горле, сыпь на бедрах, спине, груди, припухлость и боли в лучезапястных, голеностопных суставах, суставах стоп. Заболел 5 мес. назад, когда впервые появилась фебрильная лихорадка, незудящая сыпь на бедрах, спине, груди на высоте лихорадки. Затем присоединились боли в стопах, голеностопных суставах, боли и припухлость лучезапястных суставов. В анализах крови: лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускоренная СОЭ, повышение СРБ, РФ отр., АНФ отр., анти-ДНК отр., АЦЦП отр. Исключены инфекции, онкогематологические заболевания. Антибактериальная терапия без эффекта. При осмотре: общее состояние средней степени тяжести. Повышение температуры до фебрильных цифр. На коже в области бедер, спины, груди сыпь по типу «удара хлыстом». Увеличены подмышечные лимфоузлы. Артриты лучезапястных и голеностопных суставов. Печень и селезенка не увеличены. В анализах крови гемоглобин 127 г/л, лейкоциты – $11,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 435×10^9 /л, СОЭ – 84 мм/ч,

ферритин – 1552 мкг/л, hsCRP – 102 мг/л. Диагностирована БСВ. Назначен преднизолон 30 мг в сутки, МТ подкожно 25 мг в неделю. На фоне лечения купирована лихорадка, уменьшились припухлость и боли в суставах, снизилась лабораторная активность заболевания. В дальнейшем обострений заболевания не было. Доза преднизолона постепенно снижена до 2,5 мг в сутки. Однако осенью 2015 г. на фоне приема МТ в дозе 25 мг в неделю диагностирована гиперферментемия (повышение АЛТ в 3 раза, АСТ в 2 раза), которая, несмотря на прием гепатопротекторов, сохранялась при снижении дозы препарата до 20–15 мг в неделю. В то же время снижение дозы МТ до 10 мг в неделю привело к обострению артрита лучезапястного сустава, повышению CRP до 22 мг/л. Стабильное состояние достигнуто на комбинированной терапии преднизолоном 5 мг в сутки и МТ 10 мг в неделю. В течение последующих 2 лет обострений заболевания не было. Летом 2017 г. появилась фебрильная лихорадка, сыпь, развились артриты лучезапястных суставов, СОЭ 40 мм/ч, CRP 56,8 мг/л, ферритин 460 мкг/л. Доза преднизолона увеличена до 10 мг в сутки, назначен этанерцепт 50 мг в неделю, продолжен прием МТ 10 мг в неделю. Несмотря на проводимую терапию, сохранялись артриты лучезапястных суставов, субфебрилитет, сыпь, высокий CRP. Учитывая недостаточную эффективность терапии, этанерцепт был отменен, в августе 2018 г. назначен ТЦЗ 8 мг/кг (680 мг). Уже после первого внутривенного введения ТЦЗ нормализовалась температура, исчезла сыпь, уменьшились боли в суставах, снизился уровень CRP. В дальнейшем эффект препарата нарастал, что позволило постепенно уменьшить и полностью отменить преднизолон. В течение 2018–2020 гг. обострений заболевания не было, констатирована клинико-лабораторная медикаментозная ремиссия. Доза ТЦЗ была уменьшена, затем постепенно увеличен интервал между введениями. В декабре 2020 г. ТЦЗ был отменен. В марте 2021 г. ввиду планируемой беременности у жены пациента прекращен прием МТ, который в дальнейшем не возобновлялся. Через год после отмены терапии состояние пациента остается удовлетворительным.

Данные клинические примеры демонстрируют ведущие принципы действия ТЦЗ как при раннем артрите, так и при большой продолжительности заболевания: быстрый ответ на терапию, достижение ремиссии, отсутствие рентгенологического прогрессирования, сохранение достигнутого эффекта после отмены препарата. В обоих случаях применение ТЦЗ не привело к развитию каких-либо нежелательных явлений (НЯ).

ИЛ-6 ПРИ COVID-19

Известно, что в иммунопатогенезе глобальной проблемы всего мира – пандемии COVID-19 – важную роль играет ИЛ-6. Этот факт подтверждается данными многочисленных исследований. Так, показано, что концентрация этого цитокина увеличивается в крови больных COVID-19, особенно при тяжелом течении заболевания. Более того, уровень ИЛ-6 ассоциируется с прогрессированием острого респираторного дистресс-синдрома

(ОРДС), потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и повышенным риском летальности. Поэтому ингибиторы ИЛ-6 (в первую очередь ТЦЗ) начали применять off-label для лечения пациентов с тяжелой и критической формой COVID-19 – при развитии т. н. синдрома цитокинового шторма [30].

В настоящее время многочисленные данные, касающиеся эффективности и безопасности ТЦЗ при COVID-19, отражены в серии клинических наблюдений, в открытых исследованиях, РКИ и метаанализах. Большинство клинических случаев, которые были опубликованы еще в самом начале пандемии, демонстрируют высокую эффективность 1–3 инфузий ТЦЗ (8 мг/кг) у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 [31–35]. Вместе с тем существуют клинические наблюдения, которые свидетельствуют о сохранении критического состояния больных или наступлении летального исхода, несмотря на терапию ТЦЗ [36, 37].

S. Gupta et al. [38] на большой когорте пациентов (n = 4 485) показали, что раннее назначение ТЦЗ снижает 30-дневную смертность. Сходные данные получены в другом исследовании (n = 5 776), которое демонстрирует более низкую смертность среди больных, получавших ГК в сочетании с ТЦЗ, по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение, только ГК или ГК в сочетании с анакирой [39]. Вместе с тем в ретроспективном когортном исследовании у больных с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ), отечественные ученые не выявили снижения летальности как при более раннем (до интубации), так и позднем (после начала ИВЛ) введении ТЦЗ в дозе 400 мг по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию [40].

В ходе международного РКИ EMPACTA [41] были изучены эффективность и безопасность ТЦЗ у госпитализированных больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией, которым не проводили ИВЛ. У получавших ТЦЗ наблюдали значимое снижение риска перевода на ИВЛ или летального исхода по сравнению с группой плацебо – 12,2% и 19,4% соответственно. Однако показатели смертности между группами через 28 дней существенно не различались: 10,4% и 8,6% соответственно. Это РКИ показало, что у определенной части пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией ТЦЗ снижает вероятность перевода на ИВЛ, но не уменьшает летальность. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 15,2% больных в группе ТЦЗ и у 19,7% в группе плацебо. В многоцентровое РКИ CORIMUNO-19 [42] были включены больные со среднетяжелой и тяжелой COVID-ассоциированной пневмонией, которым требовалась кислородная поддержка при отсутствии необходимости в ИВЛ или пребывания в ОИТ, и пациенты, получавшие стандартное лечение. На 14-й день в группе ТЦЗ отмечено уменьшение частоты инвазивной/неинвазивной вентиляции легких или смертей на 33% по сравнению с группой сравнения. Однако на 28-й день показатели летальности в группе ТЦЗ значимо не отличались от таковых в группе сравнения. Частота

серьезных НЯ не различалась в группе ТЦЗ и в группе сравнения (32% и 43% соответственно, $p = 0,21$). Результаты РКИ RECOVERY [43], REMAP-CAP [44] и 90-дневного апостериорного анализа CORIMUNO-TOCI [45] демонстрируют снижение смертности на фоне применения ТЦЗ на 21, 28 и 90-й день. Следует подчеркнуть, что при этом 82–93% пациентов также получали ГК [43, 44]. В то же время в исследовании COVASTA, в котором не было отмечено снижения показателей смертности или улучшения клинического статуса при назначении ТЦЗ, сопутствующую терапию ГК получали около 50% больных [46].

T.I. Hariyanto et al. [47] представили метаанализ 38 исследований ($n = 13\,412$). Авторы показали, что лечение ТЦЗ ассоциируется со снижением уровня смертности от COVID-19 (ОШ 0,54 (95% ДИ 0,42–0,71), $p < 0,00001$), но не изменяет тяжесть COVID-19 (ОШ 1,05 (95% ДИ 0,92–1,20), $p = 0,47$) и продолжительность госпитализации (средняя разница 1,77 сут. (95% ДИ 0,61–4,14 сут.), $p = 0,15$). При этом не было отмечено серьезных НЯ по сравнению со стандартной терапией (ОШ 0,91 (95% ДИ 0,71–1,15), $p = 0,42$). По данным другого метаанализа, включавшего 45 сравнительных ($n = 13\,189$) и 28 когортных исследований ($n = 1\,770$), риск смертности (ОР 0,76 (95% ДИ от 0,65 до 0,89), $p < 0,01$) и интубации (ОР 0,48 (95% ДИ от 0,24 до 0,97), $p = 0,04$) был ниже у пациентов, получающих ТЦЗ, по сравнению с группой сравнения. Вместе с тем авторы не выявили каких-либо существенных различий в продолжительности пребывания в стационаре и госпитализации в ОИТ, а также в частоте развития вторичных инфекций между группами [48]. Напротив, исследователи из Китая ставят под сомнение безопасность и эффективность ТЦЗ у пациентов с COVID-19. Так, на основании метаанализа 32 исследований (3 РКИ и 29 когортных сравнительных исследований) ученые показали, что ТЦЗ в целом снижает риск смертности больных (ОР 0,74 (95% ДИ от 0,59 до 0,93), $p = 0,008$), но не уменьшает вероятность госпитализации в ОИТ (ОР 1,40 (95% ДИ от 0,64 до 3,06), $p = 0,4$) и перевода на ИВЛ (ОР 0,83 (95% ДИ от 0,57 до 1,22), $p = 0,34$), а также не снижает риск развития вторичных инфекций (ОР 1,30 (95% ДИ от 0,97 до 1,74), $p = 0,08$) [49].

Таким образом, данные об эффективности и безопасности ТЦЗ при COVID-19 противоречивы и требуют дальнейшего изучения. В то же время результаты применения CAP у пациентов с COVID-19 оказались и вовсе весьма скромными. Так, по данным многоцентрового РКИ не выявлено значимых различий в эффективности CAP в дозе 400 мг по сравнению с контролем в отношении летальности, потребности в ИВЛ, клинического улучшения, сроков выписки из стационара. Исключением стало лишь более выраженное снижение уровня СРБ в группе CAP [30].

Приводим собственное наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент К., 1961 г. р., наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: «РА с внесуставными проявлениями (множественные ревматоидные узелки

в области локтевых суставов, мелких суставов кистей), позитивный по РФ и АЦЦП, эрозивный (рентгенологическая стадия 3), ФК 2. Сахарный диабет 2-го типа». Болен с 1987 г., получал терапию тауредоном 50 мг/мес (хороший эффект, отсутствие препарата), сульфасалазином 3 г/сут (недостаточный эффект, отменен), метотрексатом парентерально 20 мг/нед (недостаточный эффект, отменен), лефлуномидом 20 мг/сут (недостаточный эффект), метипредом 8 мг/сут. Учитывая высокую активность заболевания (DAS28 = 7,01) и наличие внесуставных проявлений, в сентябре 2020 г. инициирована терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг/введение. Через 2 мес. пациент отметил уменьшение выраженности скованности, болей и припухлости суставов, снижение СОЭ и СРБ, через 5 мес. – уменьшение количества и размеров ревматоидных узелков. Введение ритуксимаба через 6 мес. не выполнено. В конце апреля 2021 г. у больного диагностирован COVID-19 (фебрильная лихорадка, слабость, кашель, ПЦР+, 70%-ное двустороннее поражение легких). Пациент экстренно госпитализирован. Проводилась противовирусная (фавипиравир), антитромботическая (надропарин) и гормональная (дексаметазон) терапия. В течение 3 дней больной получал барицитиниб. Несмотря на проводимую терапию, сохранялись субфебрилитет до 37,8 °С, кашель, слабость, высокие показатели воспалительной активности, пациент нуждался в кислородной поддержке. При этом на КТ ОГК диагностирована незначительная положительная динамика (50–60% поражения легких). Учитывая недостаточный эффект проводимой терапии, больному внутривенно введен ТЦЗ 600 мг. Отмечено быстрое купирование лихорадки, снижение СОЭ, СРБ, ЛДГ, ПКТ, Д-димера. По данным КТ ОГК в динамике – уменьшение объема поражения легких до 30%. НЯ терапии зарегистрированы не были.

Данный клинический пример показывает быстрое улучшение клинических, лабораторных и рентгенологических признаков COVID-19 после однократного введения ТЦЗ у больного РА с сопутствующей коморбидной патологией и тяжелой формой COVID-19, резистентной к ранее проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИЛ-6 представляют собой препараты, обладающие высокой эффективностью и удовлетворительной безопасностью при РА и, возможно, при других ИВРЗ. Их место в протоколе лечения COVID-19 (в первую очередь ТЦЗ) окончательно не определено. Потенциально ТЦЗ улучшает клинические исходы у больных с тяжелым и критическим течением новой коронавирусной инфекции. Однако необходимы крупномасштабные РКИ для уточнения четких показаний для назначения ТЦЗ при COVID-19 с целью достижения наилучших результатов терапии.



Поступила / Received 14.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.03.2022
Принята в печать / Accepted 20.04.2022

Список литературы / References

- Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;(6):590–599. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2461>. Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;(6):590–599. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2461>.
- Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448–457. <https://doi.org/10.1038/ni.3153>.
- Calabrese L.H., Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(12):720–727. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.127>.
- Насонов Е.Л., Станислав М.Л., Раскина Т.А., Куропаткин Г.В., Ширинский И.В., Ребров А.П. и др. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY). *Научно-практическая ревматология*. 2019;(2):142–148. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2696>. Nasonov E.L., Stanislav M.L., Raskina T.A., Kuropatkin G.V., Shirinsky I.V., Rebrov A.P. et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). *Rheumatology Science and Practice*. 2019;(2):142–148. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2696>.
- Nishimoto N., Hashimoto J., Miyaoka N., Yamamoto K., Kawai S., Takeuchi T. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1162–1167. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.068064>.
- Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L., Mysler E.F., da Silva N.A., Alecock E. et al. Interleukin 6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2968–2980. <https://doi.org/10.1002/art.23940>.
- Smolen J., Beaulieu A., Ruddert-Roth A., Ramos-Remus C., Rovinsky J., Alecock E. et al. Effect of interleukin 6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987–997. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60453-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60453-5).
- Emery P., Keystone E., Tony H.-P., Cantagrel A., van Vollenhoven R., Sanchez A. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516–1523. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092932>.
- Nishimoto N., Miyaoka N., Yamamoto K., Kawai S., Takeuchi T., Azuma J., Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATOR): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):12–19. <https://doi.org/10.1007/s10165-008-0125-1>.
- Jones G., Sebba A., Gu J., Lowenstein M.B., Calvo A., Gomez-Reino J.J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88–96. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.105197>.
- Kremer J.L., Blanco R., Brzosko M., Burgos-Vargas R., Halland A.-M., Vernon E. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate at 1 year; LITHE study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):609–621. <https://doi.org/10.1002/art.30158>.
- Yazici Y., Curtis J.R., Ince A., Baraf H., Malamet R.L., Teng L.L., Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis and previously inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):198–205. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.148700>.
- Dougados M., Kissel K., Sheeran T., Tak P.P., Conaghan P.G., Mola E.M. et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):43–50. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201282>.
- Burmester G.R., Feist E., Kellner H., Braun J., Iking-Konert C., Rubbert-Roth A. Effectiveness and safety of the interleukin 6 receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):755–759. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139725>.
- Huizinga T.W.J., Fleischmann R.M., Jasson M., Radin A.R., Adelsberg J., Fiore S. et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Rα in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomized SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1626–1634. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204405>.
- Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A.J., Rell-Bakalarska M., Martincova R., Fiore S. et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1424–1437. <https://doi.org/10.1002/art.39093>.
- Genovese M.C., Adelsberg J., Fan C., Graham N.M.H., Hoogstraten H., Parrino J. et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1423–1431. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key121>.
- Genovese M.C., Heijde D., Lin Y., John G., Wang S., Hoogstraten H. et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open*. 2019;5(2):e000887. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000887>.
- Tanaka Y., Wada K., Takahashi Y. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):79. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1856-4>.
- Fleischmann R., Adelsberg J., Lin Y., Castelar-Pinho G., Brzezicki J., Hrycaj P. et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277–290. <https://doi.org/10.1002/art.39944>.
- Burmester G.R., Lin Y., Patel R., Adelsberg J., Mangan E.K., Graham N.M.H. et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomized, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):8400–8847. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210310>.
- Strand V., Kosinski M., Chen C.-I., Joseph G., Rendas-Baum R., Graham N.M.H. et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):198. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1096-9>.
- Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С., Лучихина Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). *Научно-практическая ревматология*. 2013;(2):104–110. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/773>. Panasyuk E.Yu., Amirdzhanova V.N., Avdeyeva A.S., Lushichina E.L., Alexandrova E.A., Novikov A.A., Nasonov E.L. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;(2):104–110. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/773>.
- Masui-Ito A., Okamoto R., Ikejiri K., Fujimoto M., Tanimura M., Nakamori S. et al. Tocilizumab for uncontrollable systemic inflammatory response syndrome complicating adult-onset Still disease: case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7596. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007596>.
- Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):211–217. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000265>.
- Khanna D., Denton C.P., Jhreis A., van Laar J.M., Frech T.M., Anderson M. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630–2640. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00232-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00232-4).
- Campbell L., Chen C., Bhagat S.S., Parker R.A., Östör A.J.K. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systemic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552–562. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq343>.
- Lang V., Englbrecht M., Rech J., Nüsslein H., Manger K., Schuchet F. et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):852–857. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker223>.

29. Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.; 2017. 464 с.
Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow; 2017. 464 p. (In Russ.)
30. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;(3):245–261. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2890>.
Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease (COVID-19): focus on interleukin 6. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;(3):245–261. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2890>.
31. Michot J.M., Albiges L., Chaput N., Saada V., Pommeret F., Griscelli F. et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*. 2020;31(7):961–964. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>.
32. Fontana F., Alfano G., Mori G., Amurri A., Tei L., Ballestri M. et al. COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with Tocilizumab and Hydroxychloroquine. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1902–1906. <https://doi.org/10.1111/ajt.15935>.
33. Zhang X., Song K., Tong F., Fei M., Guo H., Luet Z. et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv*. 2020;4(7):1307–1310. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001907>.
34. De Luna G., Habibi A., Deux J.F., Colard M., d'Orengiani A.-L., Schlemmer F. et al. Rapid and severe COVID-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with Tocilizumab. *Am J Hematol*. 2020;95(7):876–878. <https://doi.org/10.1002/ajh.25833>.
35. Wong S.Y., Leong K.H., Ng K.S., Tan S., Lo P.L.C., Chan K. An elderly couple with COVID-19 pneumonia treated in Singapore: contrasting clinical course and management. *Singapore Med J*. 2020;61(7):392–394. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020064>.
36. Holzhauser L., Lourenco L., Sarswat N., Kim G., Chung B., Nguyen A. Early experience of COVID-19 in two heart transplant recipients: case reports and review of treatment options. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2916–2922. <https://doi.org/10.1111/ajt.15982>.
37. Blanco J.L., Ambrosioni J., Garcia F., Martinez E., Soriano A., Mallolas J., Miro J.M. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e314–e316. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30111-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30111-9).
38. Gupta S., Wang W., Hayek S.S., Chan L., Mathews K.S., Melamedet M.L. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41–51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>.
39. Narain S., Stefanov D.G., Chau A.S., Weber A.G., Marder G., Kaplanet B. et al. Northwell COVID-19 Research Consortium. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. *Chest*. 2020;159(3):933–948. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.275>.
40. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А., Бровко М.Ю., Яворовский А.Г., Умбетова К.Т. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;(4):17–25. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-17-25>.
Moiseev S.V., Avdeev S.N., Tao E.A., Brovko M.Yu., Yavorovsky A.G., Umbetova K.T. et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;(4):17–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-17-25>.
41. Salama C., Han J., Yau L., Reiss W.G., Kramer B., Neidhartet J.D. et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>.
42. Hermine O., Mariette X., Tharaux P., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud Ph. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32–40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>.
43. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).
44. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., Rowan K.R., Nichol A.D., Arabiet Y.M. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491–1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>.
45. Mariette X., Hermine O., Tharaux P.L., Resche-Rigon M., Steg Ph.G., Porcher R., Ravaud Ph. A follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(9):1241–1243. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2209>.
46. Rosas I.O., Bräu N., Waters M., Go R.C., Hunter B.D., Bhagani S. et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503–1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>.
47. Hariyanto T.I., Hardyson W., Kurniawan A. Efficacy and safety of tocilizumab for coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 2021;71(5):265–274. <https://doi.org/10.1055/a-1336-2371>.
48. Rezaei S., Fatemi B., Karimi M.Z., Minaei H., Peikanpour M., Anjidan N. et al. Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(5):499–511. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1908128>.
49. Chen C.-X., Hu F., Wei J., Yuan L.-T., Wen T.-M., Gale R.P., Liang Y. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Leukemia*. 2021;35(6):1661–1670. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01264-8>.

Информация об авторах:

Муравьева Наталья Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; n-muravjeva@mail.ru
Белов Борис Сергеевич, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; belovbor@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia V. Muravyeva, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; n-muravjeva@mail.ru
Boris S. Belov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccination, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; belovbor@yandex.ru

Оценка переносимости препаратов золедроновой кислоты для парентерального введения

И.А. Шафиева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>, ifabtdf@yandex.ru

С.В. Булгакова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis@gmail.com

А.В. Шафиева², <https://orcid.org/0000-0002-0865-0687>, alyona.go123@gmail.com

¹ Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165б

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

³ Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73

Резюме

Введение. С точки зрения доказательной медицины золотым стандартом терапии остеопороза (ОП) является использование бисфосфонатов (БФ), которые представлены несколькими лекарственными средствами с разными способами введения и режимом дозирования. В связи с доступностью и оптимальным соотношением стоимости и эффективности для лечения ОП широко применяются генерические препараты БФ.

Цель – сопоставить переносимость генерического препарата золедроновой кислоты 5 мг (Остеостатикс) с оригинальным препаратом золедроновой кислоты 5 мг (Аклата).

Материалы и методы. В исследование включены 54 женщины в возрасте 56–65 лет с постменопаузальным ОП, разделенные на две группы: 28 пациенток (1-я группа) получали внутривенные инфузии Остеостатикса 5 мг, 26 (2-я группа) – препарат Аклата. Пациентки обеих групп получали сопутствующую терапию в виде препаратов кальция карбоната (1000 мг 1 раз в день) и витамина D (2000 МЕ 1 раз в день). Сведения о нежелательных явлениях собирались в течение 1 нед.

Результаты. Среди побочных эффектов чаще всего выявлялась лихорадка: у 57,1% пациентов, получающих Остеостатикс (1-я группа), и 61,5% пациентов, получающих Аклату (2-я группа). Головная боль встречалась в 53,5 и 50% случаев соответственно. Такие побочные эффекты, как артралгия и гриппоподобный синдром, выявлялись реже, и составляли 17,8 и 15,4% случаев. Тошнота встречалась лишь у 14,2 и 11,5%, миалгия – у 42,8 и 38,4% соответственно. Длительность побочных эффектов в большинстве случаев не превышала 48 ч. Частота возникновения и степень выраженности побочных реакций сопоставимы у пациентов с сопутствующей патологией в обеих группах.

Заключение. Переносимость генерического препарата золедроновой кислоты Остеостатикс в дозе 5 мг сопоставима с оригинальным препаратом Аклата.

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, золедроновая кислота, побочный эффект, дженерик

Для цитирования: Шафиева И.А., Булгакова С.В., Шафиева А.В. Оценка переносимости препаратов золедроновой кислоты для парентерального введения. *Медицинский совет.* 2022;16(11):96–101. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-96-101>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the tolerability of zoledronic acid preparations for parenteral administration

Irina A. Shafieva¹, <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>, ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>, osteoporosis@gmail.com

Alena V. Shafieva², <https://orcid.org/0000-0002-0865-0687>, alyona.go123@gmail.com

¹ Clinics of the Samara State Medical University; 165b, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

³ Ministry of Health of the Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443010, Russia

Abstract

Introduction. From the perspective of evidence-based medicine, bisphosphonates (BP) represented by several drugs with various routes of administration and dosing regimens have been recognized as the gold standard for the treatment of osteoporosis (OP). Generic BPs are widely used for the treatment of OP due to the availability and optimal balance of cost and effectiveness.

The aim is to compare the tolerability of the generic zoledronic acid 5 mg (Osteostatics) and the original zoledronic acid 5 mg (Aclasta).

Materials and methods. A total of 54 women aged 56–65 years with postmenopausal OP were enrolled in the study and divided into two groups: 28 patients (Group 1) received intravenous infusions of Osteostatics 5 mg, 26 (Group 2) received Aclasta. Patients in both groups received concomitant therapy with calcium carbonate (1000 mg once a day) and vitamin D (2000 IU once a day). Adverse event data were collected within a week.

Results. Among side effects, it was fever that occurred most often: 57.1% in patients receiving Osteostatics (Group 1), and 61.5% in patients receiving Aclasta (Group 2). Headache occurred in 53.5% and 50% of cases, respectively. Side effects such as arthralgia and flu-like syndrome were less common and accounted for 17.8% and 15.4% of cases. Nausea only occurred in 14.2% and 11.5%, myalgia in 42.8% and 38.4%, respectively. In most cases the side effects did not last for more than 48 hours. The frequency and severity of side effects were comparable in patients with comorbidities in both groups.

Conclusion. The tolerability of the generic zoledronic acid Osteostatic at a dose of 5 mg is comparable to the original drug Aclasta.

Keywords: osteoporosis, bisphosphonates, zoledronic acid, side effect, generic agent

For citation: Shafieva I.A., Bulgakova S.V., Shafieva A.V. Evaluation of the tolerability of zoledronic acid preparations for parenteral administration. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(11):96–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-96-101>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – широко распространенное метаболическое заболевание скелета, приводящее к снижению прочности костей и повышению риска переломов. С точки зрения доказательной медицины золотым стандартом терапии ОП является использование бисфосфонатов (БФ) [1, 2], которые, в свою очередь, представлены несколькими лекарственными средствами с разными способами введения и режимами дозирования. Это позволяет выбрать для каждого конкретного пациента тот, который будет способствовать наилучшей приверженности длительному лечению [3].

Золедроновая кислота в дозе 5 мг / 100 мл один раз в год внутривенно капельно применяется для лечения постменопаузального, мужского и глюкокортикоидного ОП, а также для профилактики повторных переломов, что было доказано в нескольких предрегистрационных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях [4, 5].

В связи с доступностью и оптимальным соотношением стоимости и эффективности для лечения ОП широко применяются генерические препараты БФ [6–8].

Цель исследования – сопоставить переносимость генерического препарата золедроновой кислоты 5 мг (Остеостатикс) с оригинальным препаратом золедроновой кислоты 5 мг (Аклата).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Самарском областном межведомственном центре профилактики ОП с февраля по август 2021 г. В исследование включены 54 женщины возрасте 56–65 лет с постменопаузальным ОП. После подписания информированного добровольного согласия каждая пациентка получила одну инфузию 5 мг золедроновой кислоты в соответствии со стандартным протоколом лечения [9, 10].

Пациентки были разделены на две группы: 1-ю группу (n = 28) составили женщины, получившие внутривенные инфузии Остеостатикса 5 мг, 2-ю (n = 26) – препарат Аклата.

Пациенты были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациентов 1-й группы составил $61,5 \pm 3,5$ года;

2-й – $59,9 \pm 5,8$ года; $p > 0,05$. Также пациенты обеих групп получали сопутствующую терапию в виде препаратов кальция карбоната (1000 мг 1 раз в день) и витамина D (2000 МЕ 1 раз в день) [11, 12]. Сопутствующие заболевания были выявлены у 100% исследуемых (табл. 1). Диагноз ОП был поставлен на основании определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью рентгеновской денситометрии шейки бедра и поясничного отдела позвоночника (табл. 2–5) [13, 14].

Инфузию препарата проводили в течение 15 мин. Перед ней проводились адекватная гидратация организма, тщательный скрининг сопутствующих заболеваний, в том числе определение содержания витамина D, общего кальция в сыворотке крови, клиренса креатинина. Обе группы были сопоставимы по содержанию витамина D: средняя концентрация 25(OH)D у пациентов 1-й группы составила $44,82 \pm 2,02$ нг/мл, 2-й группы – $43,50 \pm 1,56$ нг/мл; $p > 0,05$ [15].

Путем телефонного опроса собирались сведения о нежелательных явлениях в течение 1 нед.

● **Таблица 1.** Данные пациентов

● **Table 1.** Patients' data

Показатель	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 26)
Средний возраст, М ± m, лет	61,5 ± 3,5	59,9 ± 5,8
Сопутствующие заболевания, n (%):		
• сахарный диабет;	14 (50%)	11 (42,3%)
• гипертоническая болезнь;	17 (60,7%)	14 (53,8%)
• ишемическая болезнь сердца;	9 (32,1%)	7 (26,9%)
• заболевания желудочно-кишечного тракта;	8 (28,6%)	9 (34,6%)
• два и более сопутствующих заболевания	15 (53,5%)	11 (42,3%)

● **Таблица 2.** Показатели минеральной плотности костной ткани в шейке бедренной кости у исследуемых пациентов, n (%)

● **Table 2.** Bone Mineral Density scores at the femoral neck in the study patients, n (%)

Состояние костной массы – Т-критерий, SD	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 26)
От –2,5 до –3,0	10 (35,8%)	7 (27%)
От –3,0 до –3,4	12 (42,8%)	15 (57,6%)
≤ –3,5	6 (21,4%)	4 (15,4%)

● **Таблица 3.** Показатели минеральной плотности костной ткани в области поясничного отдела позвоночника у исследуемых пациентов, n (%)

● **Table 3.** Bone Mineral Density scores in the lumbar region in the study patients, n (%)

Состояние костной массы – Т-критерий, SD	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 26)
От –2,5 до –3,0	13 (46,5%)	10 (38,5%)
От –3,0 до –3,4	10 (35,7%)	12 (46,1%)
≤ –3,5	5 (17,8%)	4 (15,4%)

● **Таблица 4.** Показатели минеральной плотности костной ткани в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника у женщин обеих групп в возрасте 56–60 лет, M ± m

● **Table 4.** Bone mineral density scores at the femoral neck and lumbar spine in women of both groups aged 56–60 years, M ± m

Состояние костной массы	1-я группа (n = 11)	2-я группа (n = 10)
Т-критерий (шейка бедра)	– 3,04 ± 0,5	– 3,00 ± 0,63
Т-критерий (поясничный отдел позвоночника)	– 2,82 ± 0,508	– 2,92 ± 0,472

Примечание. p > 0,05.

● **Таблица 5.** Показатели минеральной плотности костной ткани в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника у женщин обеих групп в возрасте 61–65 лет, M ± m

● **Table 5.** Bone mineral density scores at the femoral neck and lumbar spine in women of both groups aged 61–65 years, M ± m

Состояние костной массы	1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 16)
Т-критерий (шейка бедра)	– 3,36 ± 0,5	– 3,31 ± 0,44
Т-критерий (поясничный отдел позвоночника)	– 3,13 ± 0,508	– 3,09 ± 0,472

Примечание. p > 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди побочных эффектов лихорадка была самым распространенным. Ее частота составила 57,1% у пациентов 1-й группы и 61,5% – у 2-й. У 53,5% больных в 1-й группе и у 50% во 2-й отмечалась головная боль. Такие побочные эффекты, как артралгия и гриппоподобный синдром, выявлялись реже и составляли 17,8 и 15,4% случаев соответственно. Тошнота встречалась лишь у 14,2 и 11,5% соответственно (табл. 6, 7).

Было выявлено, что длительность побочных эффектов чаще всего не превышала 48 ч. У 32,1% пациентов 1-й группы и у 38,4% пациентов 2-й группы побочные эффекты продолжались менее 24 ч.

Также мы сравнивали частоту возникновения побочных эффектов в 1-й и 2-й группах у пациентов с сопутствующей патологией. Изучались группы с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, пато-

● **Таблица 6.** Побочные эффекты, n (%)

● **Table 6.** Side effects, n (%)

Симптом	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 26)	p
Лихорадка	16 (57,1%)	16 (61,5%)	0,725131
Миалгия	12 (42,8%)	10 (38,4%)	0,73
Головная боль	15 (53,5%)	13 (50%)	0,778442
Артралгия	5 (17,8%)	4 (15,4%)	0,640103
Гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия, головная боль)	5 (17,8%)	4 (15,4%)	0,640103
Тошнота	4 (14,2%)	3 (11,5%)	0,840697
Рвота	0	0	NaN

● **Таблица 7.** Продолжительность побочных эффектов, n (%)

● **Table 7.** Duration of side effects, n (%)

Время, ч	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 26)	p
< 24	9 (32,1%)	10 (38,4%)	0,6575
24–48	16 (57,1%)	14 (53,8%)	0,83285
48–72	3 (10,7%)	2 (7,7%)	0,702493
> 72	0	0	NaN

логия желудочно-кишечного тракта. Было выявлено, что частота возникновения и степень выраженности побочных реакций сопоставимы у пациентов с сопутствующей патологией в обеих группах (табл. 8–11).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным исследований *in vivo* и *in vitro* золедроновая кислота обладает наиболее выраженным антирезорбтивным действием в сравнении с другими БФ, применяемыми в клинической практике [16–18].

Основным фармакологическим эффектом БФ является снижение костного ремоделирования с более выраженным угнетением костной резорбции, чем костеобразования, а также снижение частоты активации ремоделирования. Препараты уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции. Проникая в костную ткань, БФ собираются вокруг остеокластов, создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции. В исследованиях *in vitro* было показано, что БФ влияют на глубину лакун резорбции, уменьшая ее. Они широко применяются в терапии ОП и других патологий костей. Именно благодаря этим свойствам БФ являются наиболее важным классом препаратов, применяемых для лечения состояний, характеризующихся чрезмерной активностью остеокластов: болезни Педжета, костных метастазов и постменопаузального ОП [19–22].

● **Таблица 8.** Частота возникновения побочных эффектов у пациентов с сахарным диабетом, n (%)

● **Table 8.** Frequency of side effects in patients with diabetes mellitus, n (%)

Симптом	1-я группа (n = 14)	2-я группа (n = 11)	p
Лихорадка	6 (42,8%)	7 (63,6%)	0,327935
Миалгия	8 (57,1%)	3 (27,2%)	0,158
Головная боль	9 (64,2%)	7 (63,6%)	0,456
Артралгия	2 (14,3%)	2 (18,2%)	0,8
Гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия, головная боль)	2 (14,3%)	2 (18,2%)	0,8
Тошнота	1 (7,1%)	1 (9,1%)	0,87
Рвота	0	0	NaN

● **Таблица 9.** Частота возникновения побочных эффектов у пациентов с гипертонической болезнью, n (%)

● **Table 9.** Frequency of side effects in patients with hypertensive disease, n (%)

Симптом	1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 14)	p
Лихорадка	9 (53%)	9 (64,3%)	0,569372
Миалгия	4 (23,5%)	6 (43%)	0,295021
Головная боль	6 (35,3%)	5 (35,7%)	0,957135
Артралгия	3 (17,6%)	2 (14,3%)	0,779378
Гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия, головная боль)	3 (17,6%)	2 (14,3%)	0,779378
Тошнота	1 (5,9%)	0	0,325875
Рвота	0	0	NaN

ОП является тяжелым хроническим заболеванием, терапия которого должна проводиться длительно. В связи с этим нередко на практике возникает проблема приверженности больных лечению, связанная тесным образом с его эффективностью. В 2006 г. завершилось международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование по изучению исходов и снижения частоты переломов у женщин с постменопаузальным ОП, получавших золедроновую кислоту 1 раз в год, – HORIZON (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly). Всего было рандомизировано 7765 пациенток, из которых 3889 составили группу, получавшую золедроновую кислоту, и 3876 – контрольную группу (плацебо). Рандомизированные в ходе исследования HORIZON пациенты получали 5 мг золедроновой кислоты или плацебо в 150 мл физиологического раствора в течение 15-минутной внутривенной капельной инфузии в начале исследования (день 0), через 12 и 24 мес. наблюдения. Дополнительно все пациентки

● **Таблица 10.** Частота возникновения побочных эффектов у пациентов с ишемической болезнью сердца, n (%)

● **Table 10.** Frequency of side effects in patients with ischemic heart disease, n (%)

Симптом	1-я группа (n = 9)	2-я группа (n = 7)	p
Лихорадка	5 (55,5%)	5 (71,4%)	0,595816
Миалгия	2 (22,2%)	4 (57,1%)	0,220665
Головная боль	4 (44,4%)	3 (42,8%)	0,973080
Артралгия	1 (11,1%)	3 (42,8%)	0,223961
Гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия, головная боль)	1 (11,1%)	3 (42,8%)	0,223961
Тошнота	0	0	NaN
Рвота	0	0	NaN

● **Таблица 11.** Частота возникновения побочных эффектов у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, n (%)

● **Table 11.** Frequency of side effects in patients with gastrointestinal diseases, n (%)

Симптом	1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 9)	p
Лихорадка	5 (62,5%)	5 (55,5%)	0,803377
Миалгия	3 (37,5%)	6 (66,6%)	0,299354
Головная боль	4 (50%)	4 (44,4%)	0,830957
Артралгия	1 (12,5%)	2 (22,2%)	0,199520
Гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия, головная боль)	1 (12,5%)	2 (22,2%)	0,199520
Тошнота	3 (37,5%)	2 (22,2%)	0,830957
Рвота	0	0	NaN

как основной, так и контрольной группы ежедневно принимали препараты кальция (1000–1500 мг) и витамина D (400–1200 ME). Наблюдение продолжалось 3 года и включало ежеквартальные телефонные контакты с пациентками и их визиты в клинику на 6, 12, 24 и 36-м месяце от начала лечения [21, 23].

Среди побочных эффектов, наиболее часто возникающих на фоне применения Акласты, следует отметить в первую очередь повышение температуры тела и гриппоподобные состояния, легко купируемые жаропонижающими и противовоспалительными средствами. Эти явления возникали в первые 3 дня только после первой инфузии у больных, не получавших ранее терапии БФ. К нежелательным явлениям также относят преходящие боли в костях и мышцах, головную боль [24–29].

Поддержка производства дженериков и их использования в клинической практике – одна из стратегических целей Всемирной организации здравоохранения для обеспечения широкого доступа населения к медицинской помощи. Под дженериком следует понимать лекарствен-

ный препарат, предназначенный для возможной замены инновационного лекарственного препарата, выпускаемый без лицензии компании, производящей оригинальный лекарственный препарат, и размещаемый на рынке после окончания срока действия патента. При этом дженерики должны соответствовать тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, которые предъявляются к оригинальным лекарственным препаратам. Появление дженериков БФ позволяет сделать терапию ОП экономически более доступной без значимого ущерба для оказания качественной медицинской помощи [30–32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно нашему исследованию, переносимость генерического препарата золедроновой кислоты Остеостатикс в дозе 5 мг сопоставима с переносимостью оригинального препарата Акласта. Применение качественных дженериков способствует повышению приверженности лечению и, следовательно, профилактике переломов.



Поступила / Received 03.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2022

Принята в печать / Accepted 24.06.2022

Список литературы / References

1. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155–168. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>.
2. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B. et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>.
3. Brown J.P. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):544–552. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.301>.
4. Xu L.H., Adams-Huet B., Poindexter J.R., Maalouf N.M. Determinants of change in bone mineral density and fracture risk during bisphosphonate holiday. *Osteoporos Int*. 2016;27(5):1701–1708. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3447-9>.
5. Porter J.L., Varacallo M. *Osteoporosis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901>.
6. Ran S.Y., Yu Q., Chen Y., Lin S.Q. Prevention of postmenopausal osteoporosis in Chinese women: A 5-year, double-blind, randomized, parallel placebo controlled study. *Climacteric*. 2017;20(4):391–396. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1325459>.
7. Heidari M.E. Letter to the Editor about the article "A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk". *Osteoporos Int*. 2019;30(11):2355. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05113-4>.
8. Nayak S., Greenspan S.L. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int*. 2019;30(4):705–720. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4791-3>.
9. Jagpal A., Saag K.G. How to use bisphosphonates safely and optimally. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1875–1876. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex384>.
10. Moro Álvarez M.J., Neyro J.L., Castañeda S. Vacaciones terapéuticas en osteoporosis: estrategia en el tratamiento a largo plazo con bifosfonatos. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(1):24–29. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.03.017>.
11. Black D.M., Rosen C.J. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374(3):254–262. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1513724>.
12. Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *QJM*. 2011;104(4):281–300. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq259>.
13. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359–2381. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>.
14. Svedbom A., Hernlund E., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):137. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0137-0>.
15. Dennison E.M., Cooper C., Kanis J.A., Bruyère O., Silverman S., McCloskey E. et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int*. 2019;30(9):1733–1743. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05002-w>.
16. Kannus P., Sievänen H., Palvanen M., Järvinen T., Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet*. 2005;366(9500):1885–1893. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67604-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67604-0).
17. Grima D.T., Papaioannou A., Airlie P., Ioannidis G., Adachi J.D. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:68. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-68>.
18. Ström O., Landfeldt E. The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2012;23(8):2201–2209. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1850-4>.
19. Green J.R., Müller K., Jaeggi K.A. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res*. 1994;9(5):745–751. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090521>.
20. Morin S., Lix L.M., Azimae M., Metge C., Caetano P., Leslie W.D. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2439–2448. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1480-2>.
21. Compston J., Cooper A., Cooper C., Gittos N., Gregson C., Harvey N. et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0324-5>.
22. Black D.M., Rosen C.J. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2096–2097. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1602599>.
23. Jiang S.Y., Kaufman D.J., Chien B.Y., Longoria M., Shachter R., Bishop J.A. Prophylactic fixation can be cost-effective in preventing a contralateral bisphosphonate-associated femur fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(3):480–490. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000545>.
24. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067312>.
25. Fuzzell L.N., Richards M.J., Fraenkel L., Stark S.L., Politi M.C. What information can the lay public find about osteoporosis treatment? A descriptive study coding the content and quality of bisphosphonate information on the internet. *Osteoporos Int*. 2019;30(11):2299–2310. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05008-4>.
26. Park-Wyllie L.Y., Mamdani M.M., Juurlink D.N., Hawker G.A., Gunraj N., Austin P.C. et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011;305(8):783–789. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.190>.
27. Gedmintas L., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2013;28(8):1729–1737. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1893>.
28. Shoback D., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Guideline update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgaa048. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>.
29. Eastell R., Walsh J.S., Watts N.B., Siris E. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2011;49(1):82–88. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.02.011>.
30. Yong E.L., Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med J*. 2021;62(4):159–166. <https://doi.org/10.11662/smedj.2021036>.
31. Horikawa A., Miyakoshi N., Hongo M., Kasukawa Y., Shimada Y., Kodama H., Sano A. The effects of trends in osteoporosis treatment on the incidence of fractures. *J Osteoporos*. 2021;5517247. <https://doi.org/10.1155/2021/5517247>.
32. Wysowski D.K., Greene P. Trends in osteoporosis treatment with oral and intravenous bisphosphonates in the United States, 2002–2012. *Bone*. 2013;57(2):423–428. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.09.008>.
33. Chen L.X., Zhou Z.R., Li Y.L., Ning G.Z., Zhang T.S., Zhang D., Feng S.Q. Comparison of bone mineral density in lumbar spine and fracture rate among eight drugs in treatments of osteoporosis in men: a network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0128032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128032>.

Информация об авторах:

Шафиева Ирина Алексеевна, к.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, заведующая отделением эндокринологии и остеопороза, Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165б; ifabtdf@yandex.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; главный внештатный специалист по гериатрии, Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73; osteoporosis@gmail.com

Шафиева Алёна Витальевна, ординатор кафедры факультетской терапии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; alyona.go123@gmail.com

Information about the authors:

Irina A. Shafieva, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Endocrinology and Osteoporosis, Clinics of the Samara State Medical University; 165b, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia; ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; Chief External Specialist in Geriatrics, Ministry of Health of the Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443010, Russia; osteoporosis@gmail.com

Alena V. Shafieva, Resident of the Department of Faculty Therapy, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia; alyona.go123@gmail.com

Опыт лечения постковидных когнитивных нарушений (клиническое наблюдение)

Ю.В. Житкова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>, zhitkova@mail.ru

Д.Р. Хасанова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>, dhasanova@mail.ru

¹ Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Казань, ул. Карбышева, д. 12, лит. А

² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Постковидные когнитивные нарушения, в т. ч. у молодого населения, представляют актуальную медико-социальную проблему. Известно, что COVID-19 даже при отсутствии прямого повреждения мозга, связанного с COVID-19-ассоциированным инсультом или энцефалитом, и независимо от тяжести течения инфекции острого периода и возраста пациентов, может вызывать продолжительное и дезадаптирующее когнитивное расстройство. Патогенез этих нарушений сложен, на сегодняшний день до конца не ясен и продолжает активно изучаться. Отсутствуют также стандартизированные диагностические и лечебные подходы к ведению пациентов с постковидными когнитивными нарушениями. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует опыт лечения когнитивных нарушений после COVID-19 у молодого пациента с использованием имеющихся знаний о патогенезе. Проведен обзор современных публикаций по проблеме постковидных когнитивных нарушений. На основании имеющихся литературных данных обсуждена роль различных патогенетических факторов развития постковидных когнитивных нарушений у представленного пациента. На конкретном клиническом примере дано обоснование выбора лечебных стратегий и необходимости проведения дальнейших исследований в области постковидного синдрома и его патогенеза, диагностики и лечения постковидных когнитивных нарушений, что позволит создать доказательную базу для разработки клинических рекомендаций.

Ключевые слова: долгосрочные последствия COVID-19, когнитивные нарушения, постковидный синдром, когнитивные нарушения после COVID-19, лечение когнитивных нарушений

Для цитирования: Житкова Ю.В., Хасанова Д.Р. Опыт лечения постковидных когнитивных нарушений (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2022;16(11):102–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-102-107>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment experience of post-COVID cognitive impairment (clinical observation)

Yuliya V. Zhitkova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>, zhitkova@mail.ru

Dina R. Khasanova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>, dhasanova@mail.ru

¹ Interregional clinical-diagnostic center; 12, letter A, Karbyshev St., Kazan, 420101, Russia

² Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Post-Cognitive Impairment, including in the young population, is an urgent medical and social problem. It is known that COVID-19, even in the absence of direct brain damage associated with covid-associated stroke or encephalitis, regardless of the severity of the infection during the acute period and the age of patients, can cause long-term and maladaptive cognitive impairment. The pathogenesis of these disorders is complex, and it is not completely clear today and continues to be actively studied. There is also no standardized diagnostic and therapeutic approach in the management of patients with post-COVID cognitive impairment. The presented clinical observation demonstrates the experience of treating cognitive impairment after COVID-19 in a young patient using the available knowledge of pathogenesis. A review of modern publications on the problem of post-COVID cognitive impairment was carried out. Based on the available literature data, the role of various pathogenetic factors in the development of post-covid cognitive impairment in the presented patient is discussed. Based on a specific clinical example, the rationale for the choice of treatment strategies and the need to further increase knowledge about the post-COVID syndrome, conduct future research in the field of pathogenesis, diagnosis and treatment of post-COVID cognitive impairment, which will create an evidence base for the development of clinical recommendations, is given.

Keywords: long-term effects of COVID-19, cognitive impairment, post-COVID syndrome, post-COVID-19 cognitive impairment, treatment of cognitive impairment

For citation: Zhitkova Yu.V., Khasanova D.R. Treatment experience of post-COVID cognitive impairment (clinical observation). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):102–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-102-107>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Продолжающаяся пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, на сегодняшний день затронула более 600 млн человек и является причиной более 15 млн смертей во всем мире по данным ВОЗ. Помимо мероприятий по снижению смертности от инфекции, мировое здравоохранение столкнулось с необходимостью разработки профилактических и лечебных стратегий, направленных на предотвращение и лечение долгосрочных последствий COVID-19. Одними из таких персистирующих синдромов являются когнитивные нарушения. Распространенность постковидных когнитивных нарушений достоверно не известна, что связано с использованием разной методологии в оценке когнитивных функций в имеющихся исследованиях и с отсутствием четкой связи между субъективными сообщениями пациентов о снижении когнитивных функций и их объективным подтверждением [1]. Однозначно, проблема когнитивных нарушений в связи с пандемией COVID-19 приобрела еще большую актуальность, что пагубно сказывается на качестве жизни пациентов и их работоспособности.

Спустя 2 года с начала пандемии COVID-19 объем знаний о влиянии вируса на нервную систему человека и когнитивные функции ограничен. Несмотря на то, что тяжесть персистирующих когнитивных симптомов часто связана с тяжестью инфекции острого периода, исследования показали, что когнитивные нарушения могут возникать у пациентов любого возраста с легкой формой COVID-19 [2–5]. На сегодняшний день отсутствует единая патогенетическая теория постковидных когнитивных нарушений, известны только отдельные патогенетические факторы, приводящие к ним: нейротропность и нейровирулентность SARS-CoV-2, системное воспаление, гипоксия и цереброваскулярные изменения. Однако в большинстве случаев неврологические проявления COVID-19 могут возникать при сочетании вышеперечисленных факторов. M.T. Heneka et al. в работе, опубликованной в 2020 г., показали, что любой из этих механизмов или их комбинации подвергают выживших после COVID-19 риску развития долгосрочных неврологических последствий или усугубляют уже существующее неврологическое расстройство, или инициируют новое [6]. Все это делает очевидным тот факт, что пациенты с постковидными когнитивными нарушениями нуждаются в динамическом наблюдении, переоценке когнитивных функций, разработке стандартизированных диагностических критериев и методов лечения. Ввиду отсутствия единой стратегии ведения данного контингента больных требуется накопление опыта лечения препаратами, которые по механизму действия и мишеням могут быть потенциально полезны.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 45 лет, обратился на специализированный амбулаторный прием к неврологу кабинета памяти Межрегионального клинико-диагностического центра г. Казани. На прием пришел без сопровождения с ведущей

жалобой на «проблемы с памятью», мешающие справляться с повседневными делами и работой. Забывал поручения начальства и супруги, назначенные мероприятия и договоренности. Больному было тяжело сосредотачиваться на рабочих заданиях, он с трудом запоминал незначительные для него объемы информации, которые ему приходилось повторять несколько раз. Появились трудности в изложении мыслей, поддержании разговора. Временами забывал принимать лекарства или сомневался принял их или нет. Появилась неуверенность в вождении автомобиля из-за трудностей построения маршрута в голове, выбора направления движения. В посторонней помощи в повседневной жизни не нуждался, однако стал пользоваться записями, напоминаниями в телефоне, чего раньше никогда не делал. При активном расспросе отмечал повышенную утомляемость в течение дня. Сон, настроение не нарушены, хотя в связи с имеющимися когнитивными нарушениями появилась некоторая раздражительность.

Восемь месяцев назад перенес среднетяжелую форму COVID-19, подтвержденную тестом ПЦР. В остром периоде инфекции наблюдались фебрильная лихорадка в течение 5 дней, сухой кашель, аносмия и дисгевзия в течение 8 нед., выраженная общая слабость. Больной был госпитализирован на 4-й день болезни по причине низкой сатурации (89–92%), однако сам пациент ощущал только заложенность в груди, тяжесть в спине и временами затруднение дыхания. В стационаре получал кислородную поддержку в течение 7 дней. По данным КТ легких были выявлены признаки двусторонней вирусной пневмонии с объемом поражения до 40%. В анализах были повышены маркеры гиперкоагуляции и воспаления. В остром периоде инфекции получал терапию противовирусными препаратами, глюкокортикоидными гормонами и антикоагулянтами.

Вышеописанные когнитивные нарушения пациент заметил через месяц после выписки из стационара, когда приступил к работе. В это время отмечался также прерывистый неглубокий сон, нервозность. По назначению невролога принимал курс аминофенилмасляной кислоты и этилметилгидроксипиридина сукцината в течение одного месяца. После этого отмечалась нормализация сна, уменьшение раздражительности и утомляемости, однако в отношении когнитивных нарушений динамики не наблюдалось. Нейропсихологическое обследование не проводилось.

Пациент имеет высшее строительное образование, работает инженером-конструктором в строительной компании. Женат, имеет двоих детей. С 39-летнего возраста страдает гипертонической болезнью 1 ст. Артериальное давление (АД) было компенсировано на терапии периндоприлом в дозе 4 мг в сутки. Не курит, алкоголь употребляет по выходным в умеренных количествах. Телосложение нормостеническое, ИМТ = 22. В течение многих лет регулярно посещает тренажерный зал. Профессиональных вредностей не имеет. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез по когнитивным нарушениям не отягощен. У матери пациента была гипертоническая болезнь, у отца – ИБС, стенокардия напряжения, дислипидемия. Пациент дал свое информированное согласие на публикацию этого клинического наблюдения.

При осмотре пациент находился в ясном сознании. АД на приеме, измеренное после 5-минутной адаптации пациента в положении сидя, составляло 142/83 мм рт. ст. В неврологическом статусе клинически значимых отклонений не было выявлено. При нейропсихологическом обследовании был выявлен когнитивный дефект в виде дефицита внимания, вторичного нарушения памяти, психомоторной замедленности. При работе с таблицами Шульте пациент тратил в среднем 45 сек на 1 таблицу (при норме 30–35 сек для данной возрастной категории). Поиск чисел в таблицах носил неравномерный характер: пациент демонстрировал запоздалую встраиваемость, преждевременную истощаемость и колебания внимания, работая то быстро, то медленно. При проведении пробы на серийный счет по Крепелину пациент демонстрировал колебания и нарушение переключаемости внимания: трижды останавливался, забывая, что нужно делать дальше, допустил 5 математических ошибок. В пробе на фонематическую и семантическую вербальную беглость назвал 8 и 11 слов в мин соответственно. Батарея тестов на лобную дисфункцию выполнялась пациентом без ошибок (оценка 18 баллов), но с демонстрацией брадифрении. Тест Free and Cued Selective Reminding Test-Immediate Recall (FCSRT-IR) выявил снижение свободного воспроизведения после интерферирующего задания (8 слов за 3 попытки) при эффективности подсказок (индекс подсказки 0,8). Для оценки астении была использована шкала Л.Д. Малковой, количество баллов составило 76 (умеренная астения). По госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS больной получил 2 балла в субтесте на депрессию и 3 балла в субтесте на тревогу (отсутствие тревоги и депрессии).

Таким образом, при нейропсихологическом обследовании пациент демонстрировал нейродинамический фенотип когнитивных нарушений, соответствующий поражению структур среднего, промежуточного мозга и медиобазальных отделов лобных долей (первый энергетический блок по А.Р. Лурия).

По данным МРТ 3Т головного мозга признаки структурного повреждения вещества, атрофического процесса отсутствуют. Лабораторные исследования (общий, биохимический анализы крови, коагулограмма, СРБ, железо сыворотки) в норме.

Учитывая данные анамнеза, неврологического, нейропсихологического и параклинического обследования, был выставлен диагноз: Постковидный синдром в форме когнитивных нарушений нейродинамического типа, умеренно выраженной астении. Был назначен препарат Целлекс в виде подкожных инъекций по 1 мл один раз в сутки в течение 10 дней с последующим повторением курса через 10 дней.

На повторный осмотр пациент приехал через 6 нед. Рекомендованное лечение полностью завершил. Субъективно отмечал отчетливое улучшение сообразительности и концентрации внимания, допускал меньше ошибок, ему было легче общаться с людьми. При нейропсихологическом обследовании в динамике отмечалось уменьшение времени работы с таблицами Шульте (среднее время, затраченное на одну таблицу, составило

32 сек). Отсутствовал феномен встраивания и истощаемости, выполнял задания равномерно. Пациентом было сделано 2 математические ошибки при выполнении задания на серийный счет, при этом он самостоятельно их нашел и исправил. Пробы на фонематическую и семантическую беглость речи – 11 и 13 слов в мин соответственно. Отмечалось улучшение свободного воспроизведения после интерферирующего задания в пробе FCSRT-IR – 15 слов за 3 попытки. Оценка астении по шкале Л.Д. Малковой составила 52 балла (слабая астения). По шкале HADS больной получил 1 балл в субтесте на депрессию и 1 балл в субтесте на тревогу (отсутствие тревоги и депрессии). Пациент был удовлетворен результатом лечения, считал, что вернулся на исходный (до COVID-19) уровень когнитивного функционирования. Больному было рекомендовано контрольное обследование в динамике через 1 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует опыт лечения постковидной когнитивной дисфункции у молодого работоспособного пациента, что в настоящее время составляет социально значимую проблему. Ввиду отсутствия на данном этапе утвержденных стратегий ведения пациентов и лекарств с доказанной эффективностью в лечении постковидных когнитивных нарушений подобный опыт представляет ценность. Согласно литературным данным профиль когнитивных нарушений у выздоравливающих после COVID-19 пациентов чаще всего носит нейродинамический и регуляторный характер, расстраивается внимание, формирование и реализация замыслов, контроль над своими действиями и организация поведения в целом [7, 8]. Это предполагает повреждение областей мозга, имеющих отношение к процессам исполнительного контроля, включая префронтальную кору, теменную кору, поясную извилину и полосатое тело. В представленном клиническом примере пациент также демонстрировал прежде всего нарушение внимания, что сказывалось и на отдельных аспектах организации произвольной деятельности. Подобного рода нарушения могут быть типичны для пожилого пациента, имеющего инволютивные изменения нервной ткани либо для пациента с эмоциональными нарушениями. Однако в данном клиническом случае представлен молодой человек без признаков депрессии или тревожного расстройства, прошедший курс анксиолитической терапии. Это заставило предположить иную нейробиологическую основу когнитивных нарушений у данного пациента, проанализировать особенности клинической картины острого периода COVID-19 и актуальные литературные данные.

В остром периоде инфекции у пациента наблюдалась продолжительная (8 нед.) обонятельная дисфункция, которая ассоциируется с нейротропностью и нейровирулентностью, что демонстрируется в ряде исследований [9]. Клетки обонятельных рецепторов могут транспортировать различные патогены в головной мозг, в т. ч. нейротропные вирусы, что сопровождается развитием обонятельной дис-

функции более чем в 80% случаев при COVID-19 [10–12]. Обонятельная дисфункция, вызванная SARS-CoV-2, действует отличные от других вирусных агентов хемосенсорные механизмы, на что указывает ее появление в отсутствии симптомов ринита в качестве первого симптома COVID-19, большая продолжительность в ряде случаев и ассоциация с дисгевзией [13–18]. Несмотря на все еще ограниченное понимание патогенеза влияния SARS-CoV-2 на химическое восприятие, было определено, что вирус меняет функционирование сенсорных систем в определенных нейрональных цепях и влияет на работу головного мозга в более широком смысле. В то же время обонятельная дисфункция является хорошо доказанным ранним клиническим биомаркером многих нейродегенеративных заболеваний и проявляется за несколько лет до развития когнитивных и моторных симптомов [19, 20]. Возможно, вызванные SARS-CoV-2 устойчивые нарушения обоняния в долгосрочной перспективе служат предиктором прогрессирующего когнитивного снижения, связанного со структурными изменениями в ЦНС [21].

Другими важными патогенетическими факторами постковидных когнитивных нарушений, клинические признаки которых наблюдались и у представленного пациента, являлись дисрегуляция гомеостаза микроглии и нейровоспаление. Микроглия и астроциты I типа являются частью периваскулярной глимфатической системы и врожденной иммунной системы мозга. В ответ на инфицирование SARS-CoV-2 эти клетки продуцируют провоспалительные цитокины, индуцирующие длительный нейровоспалительный ответ, при этом нарушается работа системы клиренса ЦНС с накоплением токсинов, отработанных веществ, поддерживающих воспаление [22]. Многочисленные наблюдения показывают, что когнитивные нарушения продолжают существовать либо манифестируют у уже выздоровевших после COVID-19 пациентов, что коррелирует с показателями воспалительного профиля [23]. Возможно, применение агентов, подавляющих нейровоспаление, будет оказывать в т. ч. и прокогнитивный эффект.

Ряд исследований демонстрирует роль гипоксии как независимого фактора развития когнитивного снижения после COVID-19. При этом тяжесть глобального когнитивного дефицита коррелирует с объемом помощи, оказываемой по поводу респираторных симптомов COVID-19 и максимально выражена у госпитализированных пациентов, получавших респираторную поддержку, особенно после ИВЛ [1, 19]. Особенностью гипоксии, наблюдаемой при COVID-19, является феномен «тихой» гипоксии, при которой, несмотря на низкий уровень кислорода крови, многие пациенты не проявляют симптомов одышки или затрудненного дыхания. Появление «тихой» гипоксии ученые объясняют целой комбинацией биологических механизмов: аномальным перераспределением крови между поврежденной и интактной тканью легких со снижением притока к здоровой, обогащенной кислородом ткани и увеличением притока к поврежденной ткани с последующим снижением насыщения кислородом циркулирующей крови; микротромбообразованием внутри легочных сосудов и нарушением соотношения объема

воздуха и кровотока, необходимого легким для нормального функционирования [24]. Опасность такой гипоксии заключается в способности «тихо» наносить ущерб органам и тканям, особенно чувствительным к гипоксии (гиппокамп), недооценки кислородного голодания головного мозга и возможности развития неврологических нарушений [25]. У наблюдаемого пациента гипоксия с чертами «тихой» гипоксии послужила поводом для госпитализации и оказания респираторной поддержки.

В патогенезе постковидных когнитивных нарушений рассматривалась также роль сосудистой дисфункции. Известно, что при болезни Альцгеймера ранним признаком сосудистой дисфункции является повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нарушение гомеостаза головного мозга [26–28]. В экспериментах на животных и *in vitro* получены доказательства инфицирования, активной репликации SARS-CoV-2 в эндотелии мозговых капилляров и трансцеллюлярного транспорта вируса через ГЭБ с развитием воспалительной реакции, включая васкулит, и нарушением работы нейроваскулярной единицы [29, 30]. Нейровизуализационным биомаркером сосудистой дисфункции, связанной с нарушением проницаемости ГЭБ, служит 18F-FDG – радиоактивный суррогат глюкозы, гипометаболизм которого ассоциирован со многими нейродегенеративными заболеваниями, включая болезнь Альцгеймера [31]. G. Blazhenets et al. в исследовании, проведенном в 2021 г., представили данные о гипометаболизме 18F-FDG в теменной и лобной коре у пациентов в подострой стадии COVID-19 и его корреляции с когнитивным снижением по Монреальской когнитивной шкале [32, 33]. Однако эта же группа авторов не выявила убедительных метаболических нарушений на ПЭТ и объективного когнитивного снижения у большинства пациентов через 6 мес. после перенесенного COVID-19, несмотря на актуальные когнитивные жалобы, дезадаптирующие пациентов [34]. Возможно, что когнитивная дисфункция в хронической стадии COVID-19 была связана с другими нейробиологическими причинами, например, с аффективными расстройствами или астенией [35]. В данном клиническом примере у пациента отсутствовало сосудистое повреждение вещества мозга, связанное с инсультом или дисциркуляторной энцефалопатией, однако был диагностирован гиперкоагуляционный синдром, способствующий перфузионным нарушениям.

Таким образом, участие перечисленных выше факторов патогенеза в развитии когнитивных нарушений у данного пациента представляется высоко вероятным. На этом основании был выбран препарат Целлекс, представляющий собой смесь биологически активных белков и полипептидов, обладающих мультимодальным и полифункциональным действием. Модулирующее влияние Целлекса на концентрацию пула нейротрансмиттеров с торможением избыточного влияния возбуждающих аминокислот обеспечивают прямое нейрорепаративное «энергосберегающее» действие в условиях гипоксии и ее последствий. За счет активации синтеза супероксиддисмутазы и каталазы, регуляции процессов апоптоза, аутофагии, факторов роста Целлекс оказывает мембрано-

стабилизирующее, антиацетидотическое и антиапоптотическое действие. В состав препарата Целлекс входят регуляторные противовоспалительные цитокины, устраняющие дисбаланс микроглии и индуцированные нейровоспалением когнитивные, двигательные и сенсорные нарушения нервной системы. Системное репаративное действие препарата Целлекс с сохранением исходного клеточного состава и нормальной архитектуры нервной ткани, улучшением микроциркуляции и общей перфузии мозга, а также быстрым наступлением терапевтического эффекта (3–5 дней) послужило основанием для выбора терапии, позволившей вывести пациента на преморбидный уровень когнитивного функционирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование патогенетического подхода в выборе лечебной тактики пациентов с постковидными когнитивными нарушениями при учете характера течения инфек-

ции острого периода, успешность которого иллюстрирует представленное клиническое наблюдение, представляется обоснованным и приоритетным. Принимая во внимание мультифакториальность патогенеза постковидных когнитивных нарушений предпочтительно применение препаратов с мультимодальным действием, каковым является препарат Целлекс. Представляется целесообразным проведение дальнейших исследований постковидных когнитивных нарушений для повышения знаний об их патогенезе, для разработки стандартизированных диагностических критериев и методов их лечения, также актуально проведение клинических исследований препаратов с прогнозируемым эффектом в ведении постковидного синдрома для создания доказательной базы и разработки соответствующих клинических рекомендаций.



Поступила / Received 29.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2022

Принята в печать / Accepted 23.05.2022

Список литературы / References

- Alemanno F., Houdayer E., Parma A., Spina A., Del Forno A., Scatolini A. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the sub-acute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>.
- Daroische R., Hemminghyth M.S., Eilertsen T.H., Breivik M.H., Chwiczczuk L.J. Cognitive Impairment After COVID-19 – A Review on Objective Test Data. *Front Neurol*. 2021;12:699582. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.699582>.
- Altuna M., Sánchez-Saudinos M.B., Lleó A. Cognitive symptoms after COVID-19. *Neural Perspect*. 2021;1(Suppl_1):S16–S24. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.10.005>.
- Henneghan A.M., Lewis K.A., Gill E., Kesler S.R. Cognitive Impairment in Non-critical, Mild-to-Moderate COVID-19 Survivors. *Front Psychol*. 2022;13:770459. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.770459>.
- Hampshire A., Trendera W., Chamberlain S.R., Jolly A.E., Grant J.E., Patrick F. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101044. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>.
- Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>.
- Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M., Nielsen S., Kunalanc K., Rungby J. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology*. 2021;46:39–48. <https://doi.org/10.1016/j.euro-neuro.2021.03.019>.
- Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., Fridman C.B., Perlis R.H., Gunning F.M. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(13):2235–2240. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-00978-8>.
- Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1028–1029. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125>.
- Moien S.T., Hashemian S.M.R., Mansourafshar B., Khorram-Tousi A., Tabarsi P., Doty R.L. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum of Allergy Rhinol*. 2020;10(8):944–950. <https://doi.org/10.1002/iaf.22587>.
- Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siaty D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
- Bagheri S.H.R., Asghari A.M., Farhadi M., Shamshiri A.R., Kabir A., Kamrva S.K. et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32974228/>.
- Suzuki M., Saito K., Min W.-P., Vladau C., Toida K., Itoh H., Murakami S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2007;117(2):272–277. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e>.
- Gane S.B., Kelly C., Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology*. 2020;1:58(3):299–301. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>.
- Rocke J., Hopkins C., Philpott C., Kumar B.N. Is loss of sense of smell as a diagnostic marker in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2020;45(6):914–922. <https://doi.org/10.22541/au.158757120.03114031>.
- van Riel D., Verdijk R., Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol*. 2015;235(2):277–287. <https://doi.org/10.1002/path.4461>.
- Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020;130(7):1787–1787. <https://doi.org/10.1002/lary.28692>.
- Крюков А.И., Казакова А.А., Гехт А.Б. Нарушение обоняния у больных COVID-19: механизмы и клиническое значение. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):93–97. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505193>.
- Kryukov A.I., Kazakova A.A., Guekht A.B. Smell impairment in COVID-19 patients: mechanisms and clinical significance. *Vestnik Oto-Rino-Laryngologii*. 2020;85(5):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208505193>.
- Churnin I., Qazi J., Fermin C.R., Wilson J.H., Payne S.C., Mattos J.L. Association between olfactory and gustatory dysfunction and cognition in older adults. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33(2):170–177. <https://doi.org/10.1177/1945892418824451>.
- Dintica C.S., Marseglia A., Rizzuto D., Wang R., Seubert J., Arfanakis K. et al. Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology*. 2019;92(7):e700–e709. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006919>.
- Pirker-Keesa A., Platho-Elwischgera K., Hafner S., Redlich K., Baumgartner C. Hyposmia Is Associated with Reduced Cognitive Function in COVID-19: First Preliminary Results. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2021;50(1):68–73. <https://doi.org/10.1159/000515575>.
- Lavi E., Cong L. Type I astrocytes and microglia induce a cytokine response in an encephalitic murine coronavirus infection. *Exp Mol Pathol*. 2020;115:104474. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104474>.
- Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D., Lyu H. et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020;129:98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>.
- Herrmann J., Mori V., Bates J.H.T., Suki B. Modeling lung perfusion abnormalities to explain early COVID-19 hypoxemia. *Nat Commun*. 2020;11(1):4883. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18672-6>.
- Akoumianaki E., Vaporidi K., Bolaki M., Georgopoulos D. Happy or Silent Hypoxia in COVID-19-A Misnomer Born in the Pandemic Era. *Front Physiol*. 2021;12:745634. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.745634>.
- Nation D.A., Sweeney M.D., Montagne A., Sagare A.P., D'Orazio L.M., Pachicano M. et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med*. 2019;25(2):270–276. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y>.
- Zetterberg H., Schott J.M. Biomarkers for Alzheimer's disease beyond amyloid and tau. *Nat Med*. 2019;25(2):201–203. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0348-z>.

28. Montagne A., Nation D.A., Sagare A.P., Barisano G., Sweeney M.D., Chakhoyan A. et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*. 2020;581(7806):71–76. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2247-3>.
29. Zhang L., Zhou L., Bao L., Liu J., Zhu H., Lv Q. et al. SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):337. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00719-9>.
30. Krasemann S., Haferkamp U., Pfefferle S., Woo M.S., Heinrich F., Schweizer M. et al. The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. *Stem Cell Reports*. 2022;17(2):307–320. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.12.011>.
31. Sweeney M.D., Montagne A., Sagare A.P., Nation D.A., Schneider L.S., Chui H.C. et al. Vascular dysfunction – The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15(1):158–167. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.222>.
32. Blazhenets G., Schröter N., Bormann T., Thurow J., Wagner D., Frings L. et al. Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *J Nucl Med*. 2021;62(7):910–915. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262128>.
33. Hosp J.A., Dressing A., Blazhenets G., Bormann T., Rau A., Schwabenland M. et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. 2021;144(4):1263–1276. <https://doi.org/10.1093/brain/awab009>.
34. Dressing A., Bormann T., Blazhenets G., Schroeter N., Walter L.I., Thurow J. et al. Neuropsychological profiles and cerebral glucose metabolism in neurocognitive Long COVID-syndrome. *J Nucl Med*. 2021;63(5):121.262677. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262677>.
35. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W., Lee Y., Gill H., Teopiz K.M. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>.

Информация об авторах:

Житкова Юлия Владимировна, д.м.н., руководитель кабинета нарушения памяти, врач-невролог поликлинического отделения, Межрегиональный клинко-диагностический центр; 420101, Россия, Казань, ул. Карбышева, д. 12, лит. А; zhitkova@mail.ru

Хасанова Дина Рустемовна, д.м.н., врач-невролог, главный внештатный ангионевролог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, руководитель неврологического направления, Межрегиональный клинко-диагностический центр; 420101, Россия, Казань, ул. Карбышева, д. 12, лит. А; профессор кафедры неврологии и нейрохирургии факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; dhasanova@mail.ru

Information about the authors:

Yuliya V. Zhitkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Memory Disorders Cabinet, Neurologist of the Polyclinic Department, Interregional clinical-diagnostic center; 12, letter A, Karbyshev St., Kazan, 420101, Russia; zhitkova@mail.ru

Dina R. Khasanova, Dr. Sci. (Med.), Neurologist, Chief Supplementary Staff Member Angio-neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Neurological Department, Interregional clinical-diagnostic center; 12, letter A, Karbyshev St., Kazan, 420101, Russia; Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; dhasanova@mail.ru

Тревожные расстройства и нарушения сна

Е.Ю. Эбзеева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>, veta-veta67@mail.ru

О.А. Полякова, <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>, docpolyakova.olga@gmail.com

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Тревожные расстройства (ТР) широко распространены среди пациентов врачей первичного звена и являются причиной повышенной заболеваемости и обращаемости за медицинской помощью. Тревога является реакцией организма на воздействие стресса и проявляется развитием психовегетативного синдрома. В общей популяции от 5 до 7% населения страдают клинически значимой тревогой, а в практике врачей первичного звена эти расстройства выявляются у каждого 4-го пациента. ТР способствует развитию психогенной соматической патологии и/или негативно влияет на течение фонового заболевания. Большинство пациентов с ТР страдают различными нарушениями сна: в общесоматической практике частота нарушений сна достигает 73%. Хроническое нарушение сна может выступать в качестве стрессора, который способствует развитию патофизиологических изменений в организме и увеличивает тревогу. Вышеуказанное определяет необходимость раннего выявления нарушений сна и его своевременного лечения. Современная стратегия лечения пациентов с нарушениями сна предполагает индивидуальный подход к терапии инсомнии. Существующий арсенал лекарственных средств, используемых для лечения нарушений сна, позволяет применить этот принцип с учетом сопутствующих заболеваний, в т. ч. с учетом ТР. Выбор препарата также определяется хорошей переносимостью, эффективностью и высоким профилем безопасности. Оптимальным препаратом, соответствующим вышеперечисленным требованиям, является доксиламина сукцинат, который позволяет эффективно купировать как симптомы тревоги, так и нарушения сна. Благодаря высокому профилю безопасности доксиламина сукцинат можно использовать при лечении инсомнии у беременных женщин. Форма выпуска определяет удобство применения и возможность подбора индивидуальной дозы препарата.

Ключевые слова: стресс, тревога, тревожное расстройство, нарушения сна, инсомния, доксиламина сукцинат

Для цитирования: Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А. Тревожные расстройства и нарушения сна. *Медицинский совет*. 2022;16(11):108–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-108-113>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anxiety and sleep disorders

Elizaveta Yu. Ebzeeva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>, veta-veta67@mail.ru

Olga A. Polyakova, <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>, docpolyakova.olga@gmail.com

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Anxiety disorders are widespread among patients of primary care physicians and are the cause of increased morbidity and access to healthcare. Anxiety is a reaction of the body to the effects of stress and is manifested by the development of psychovegetative syndrome. In the general population, 5 to 7% of people have clinically significant anxiety, and in the practice of primary care physicians, these disorders are detected in every fourth patient. Anxiety disorder contributes to the development of psychogenic somatic pathology and/or negatively affects the course of background disease. Most patients with anxiety disorders suffer from various sleep disorders. In general practice, the frequency of sleep disorders reaches 73%. Chronic sleep disorder can act as a stressor that contributes to the development of pathophysiological changes in the body and increases anxiety. The above determines the need for early detection of sleep disorders and its timely treatment. The current treatment strategy for patients with sleep disorders involves an individualized approach to insomnia therapy. The existing arsenal of drugs used to treat sleep disorders allows this principle to be applied taking into account concomitant diseases (including anxiety disorders). The choice of product is also determined by good tolerability, efficacy and high safety profile. The optimal drug that answers the above requirements is doxylamine succinate, which allows you to effectively stop both anxiety symptoms and sleep disorders. Due to its high safety profile, doxylamine succinate can be used in the treatment of insomnia in pregnant women. The release form determines the convenience of use and the possibility of selecting an individual dose of the drug.

Keywords: stress, anxiety, anxiety disorder, sleep disorders, insomnia, doxylamine succinate

For citation: Ebzeeva E.Yu., Polyakova O.A. Anxiety and sleep disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-108-113>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Тревожные расстройства (ТР) рассматриваются как наиболее часто встречающаяся категория психических расстройств: они наблюдаются у 5–7% населения. В общемедицинской практике частота встречаемости этих расстройств составляет около 25% [1]. Тревога развивается как ответ организма в условиях воздействия стресса и имеет психическую (ощущение внутреннего напряжения, мрачных предчувствий) и соматическую (в виде симптомов вегетативной дисфункции) составляющие [2, 3]. Клиника ТР также может включать нарушения сна различного характера. Объективные исследования сна у людей с ТР выявили доказательства снижения общей продолжительности сна: увеличение времени засыпания, вариации в архитектуре глубокого сна (NREM-сон) и снижение его эффективности по сравнению со здоровыми контрольными группами [4–6]. Хотя нарушение сна является коррелятом большинства ТР, нет полной ясности в определении причинно-следственной роли инсомнии. Инсомния подразумевает не только плохое качество сна, но и нарушение дневного функционирования, имеет «двунаправленные» отношения с тревогой [7]. Она может выступать как в качестве симптома тревоги, так и в качестве причинного фактора развития ТР. Пациенты с нарушениями сна предрасположены к развитию психических заболеваний, распространенность ТР у них составляет 24–36% [8]. У пациентов с высоким риском бессонницы (инсомнии) в 47,6% случаев выявляется сопутствующая тревога или депрессия. Инсомния повышает риск развития ТР в 1,43–3,64 раза [1, 3, 8].

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА И НАРУШЕНИЯ СНА

Среди ТР у пациентов общеврачебной практики наиболее распространенными представляются генерализованное тревожное расстройство (ГТР), панические атаки (ПА), тревожно-фобические расстройства (ТФР) [3, 9]. ГТР наблюдается в практике врача первичного звена в 22% случаев и характеризуется чрезмерной или нереалистичной тревогой и беспокойством по поводу жизненных обстоятельств [10–12].

Другой вариант тревожного расстройства – ПА, которые проявляются спонтанно возникающими приступами паники без всякой видимой связи со стрессовым фактором. ПА характеризуются пароксизмальным страхом (часто выраженным страхом смерти) и сопровождаются ассоциированными симптомами в виде вегетативного криза и/или тревоги. Средняя продолжительность приступа – около 10 мин, состояние после приступа характеризуется общей слабостью, разбитостью [13]. ТФР в общесоматической практике встречаются у лиц с психастенической конституцией, для которых характерны эмоциональность, мнительность, робость [13]. Вначале страх возникает у этой категории лиц, как правило, при наличии патогенной ситуации (например, соматическое заболевание), а в последую-

щем заполняет все мышление, превращаясь в навязчивость. У пациентов общесоматического профиля фобии могут иметь конкретную направленность и выражаться в виде инфарктофобии, инсультофобии, страха повторных госпитализаций, страха инвалидизации. Наряду с вышеперечисленными частыми клиническими проявлениями всех видов ТР можно также выделить инсомнию, которая выявляется у 2/3 пациентов с тревогой. Риск развития нарушений сна на фоне ТР возрастает в 1,39–4,24 раза [8].

Сон представляет собой важный механизм, обеспечивающий физическое и психологическое благополучие организма и включает два качественно различных состояния: медленный (ортодоксальный или NREM-фаза) и быстрый сон (парадоксальный или REM-фаза). В NREM-фазе преобладает парасимпатическая нервная система, запускаются процессы обновления организма и восстановления тела. В это время повышается уровень дофамина в мозге, стимулирующего выработку соматотропина (гормон роста), ответственного за рост и обновление клеток всего организма [1, 7, 14–18]. REM-сон обеспечивает функции психологической защиты. В течение REM-фазы происходит переработка информации и ее обмен между сознанием и подсознанием [17, 18]. Сон является жизненно важным процессом, связанным с восстановлением нейронов, улучшением когнитивных функций, включая консолидацию памяти [19, 20]. Сон оказывает определяющее влияние на состояние иммунной системы, способствуя активации клеток Т-киллеров, ответственных за уничтожение попавших в организм патогенных возбудителей. В период ночного сна осуществляется выработка 70% суточной нормы мелатонина, оказывающего противоопухолевый эффект [21]. Во время сна происходит интенсивный синтез коллагена, отвечающего за состояние кожи, дефицит которого проявляется в виде морщин, ломкости волос и более быстрого старения организма.

При стойких нарушениях сна развивается обратная ситуация для организма. Хроническое нарушение сна, индуцированное ТР, может выступать в качестве стрессора, способствующего аллостатической перегрузке или износу организма из-за дисбаланса физиологических процессов и развития патофизиологических изменений [22–24].

В основе коморбидности ТР и нарушений сна лежит общий патогенетический механизм: гиперактивация, вызванная дисрегуляцией нейротрансмиттерных систем, включая холинергические и ГАМК-ергические механизмы (гамма-аминомасляная кислота) [25]. Гипервозбуждение и недостаточный сон нарушают функцию кортико-лимбической системы, что сопровождается изменениями аффективной реактивности [26]. Потеря сна, как и тревога, вызывает дисрегуляцию циркадных процессов, таких как секреция кортизола [26]. Изменение суточного профиля кортизола на фоне инсомнии может способствовать повышенному физиологическому возбуждению в отсутствие объективного

стрессора или нарушенной адаптации к стрессовым событиям [27].

Инсомния сопровождается нарушением эмоциональной функции, включая дефицит способностей к регулированию эмоций [28]. На основании многочисленных исследований установлено, что потеря сна приводит к нарушению исполнительной функции. Одна ночь лишения сна сопровождается усилением реакции миндалины на влияние негативного стрессового фактора со снижением функциональной связи между миндалевидным телом и медиальной префронтальной корой [29]. Возникающее снижение функциональной связности в областях мозга, отвечающих за исполнительные функции, сопровождается снижением возможности регулирования или ингибирования процессов, связанных с тревогой, таких как дезадаптивное повторяющееся мышление (беспокойство, негативные размышления и навязчивые идеи) и нарушение внимания [29]. Важно отметить, что инсомния, как и ТР, ведет к нарушению когнитивных функций [30].

Дефицит сна является независимым фактором риска развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии. Нарушение сна, как и ТР, способствует развитию хронической воспалительной реакции в организме, что может стать облигатным фоном для развития коморбидной патологии со стороны различных органов и систем. Инсомния повышает риски развития онкологических заболеваний на 36% [7].

Важно отметить, что нарушение сна может оказывать негативное влияние на эффективность проводимого лечения как коморбидных ТР, так и соматической патологии [10, 31, 32]. И наоборот, эффективное лечение инсомнии оказывает положительное влияние на снижение тревоги и течение соматических заболеваний.

Таким образом, ТР и нарушения сна являются коморбидными состояниями, влияющими на здоровье и качество жизни пациента, на его социальное и профессиональное функционирование, что определяет необходимость комплексной оценки состояния больного с целью разработки оптимальной тактики лечения.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ И НАРУШЕНИЙ СНА

Наличие ТР или нарушений сна формирует у пациента собственное представление о своей болезни с акцентированием внимания только на основных, интересующих его жалобах, что может привести к постановке ошибочного диагноза. Выявление ТР и инсомнии включает оценку жалоб, анамнеза и данных объективного осмотра. Также должны быть уточнены органическая патология и ятрогенные факторы, которые могут являться возможной причиной вышеуказанных состояний.

ТР диагностируется при наличии не менее трех симптомов из диагностических критериев. Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV издания (DSM-IV – Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Disorders IV) включает 6 основных соматических симптомов в качестве критериев, определяющих ГТР: беспокойство, повышенную утомляемость, трудности с концентрацией внимания, раздражительность, мышечное напряжение и нарушение сна [11, 13, 33]. Также своевременная диагностика ТР с целью назначения адекватной терапии проводится с помощью активного использования во врачебной практике психометрических и психодиагностических шкал [33–35]. К основным тестовым методикам для выявления ТР относятся шкалы Спилбергера-Ханина (State-Trait Anxiety Inventory – STAI), шкала Бека для тревоги (Beck Anxiety Inventory – BAI), шкала Монтгомери-Асбепра (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – MADRS) и госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS).

В последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в методологии сна, включая рекомендации по стандартной оценке сна и бессонницы. Наиболее часто измеряемыми параметрами сна, оцениваемыми с помощью субъективных и объективных методов, являются общее время сна или количество времени, проведенного во сне в течение ночи; задержка начала сна или количество времени, которое необходимо для засыпания; эффективность сна или процент времени сна в постели; просыпания после начала сна или количество времени бодрствования в течение ночи после начала сна [7, 8, 14].

Субъективная оценка сна возможна с помощью ведения дневника сна. Объективным методом оценки сна является полисомнография, предоставляющая информацию о нарушениях сна, о стадиях сна или архитектуре сна [7, 8, 14, 16, 17]. Архитектуру сна можно разделить на NREM-сон и REM-сон. NREM-сон далее подразделяется на стадии с 1-й по 4-ю, причем на 1-й стадии отмечается самый легкий сон, а на 4-й – самый глубокий [7, 14]. От всего времени ночного сна доля NREM-сна составляет 75–85%, а REM-сна – 15–25%. Нормальный сон характеризуется повторяющимися циклами NREM- и REM-сна продолжительностью около 90 мин. Здоровый сон продолжительностью не менее 8 ч состоит из таких 4–6 волнообразных циклов.

Современные подходы к лечению ТР и инсомнии включают медикаментозные и немедикаментозные методы. Из немедикаментозных методов лечения широко распространенным и перспективным направлением является психотерапия (когнитивная и поведенческая).

Важным аспектом лечения инсомнии является гигиена сна, включающая следующие рекомендации: сокращение времени пребывания в постели, соблюдение временного режима отхода ко сну и вставания, соблюдение физической (психической) активности в первой половине дня, исключение дневного сна, исключение употребления тонизирующих напитков, избегание стрессовых факторов, расслабляющие процедуры перед сном (теплый душ).

Принципы медикаментозной терапии как ТР, так и инсомнии, включают назначение таких препаратов, как транквилизаторы, которые уменьшают проявления тревоги при приеме в низких дозах и вызывают сон в более высоких дозах. Однако возможность развития зависимости и синдрома отмены на фоне назначения бензодиазепиновых транквилизаторов ограничивает их широкое использование в общемедицинской практике. В случае назначения этой группы препаратов, как правило, используются эффективные, но малые дозы в течение короткого периода времени (максимум 4 нед.) [13, 35].

В общесоматической практике для лечения инсомнии применяются агонисты рецепторов мелатонина, также широко используются антигистаминные препараты (антагонисты центральных H1-гистаминовых рецепторов), влияющие на регуляцию цикла сна-бодрствования [1]. Гистамин является важным нейромедиатором, поддерживающим корковые процессы возбуждения мозга в период пробуждения от сна, определяющим состояние бодрствования и активности. Антагонисты H1-рецепторов, в частности доксиламина сукцинат, являются обратным конкурентным агонистом рецепторов гистамина, способствуют снижению активности гистаминаергической системы, что сопровождается сонливостью [36, 37]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование 338 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет, в котором сравнивались эффективность и переносимость доксиламина сукцината в дозе 15 мг с другим снотворным препаратом и плацебо, продемонстрировало выраженные преимущества этого препарата при лечении инсомнии за счет большей эффективности, хорошей переносимости, высокого профиля безопасности и отсутствия «синдрома отмены» [37, 38]. На основании результатов исследований назначение доксиламина сукцината сопровождается уменьшением продолжительности ночных пробуждений на 1-й стадии сна и увеличением на 2-й стадии без существенного влияния на продолжительность 3-й и 4-й стадий сна и фазы быстрого сна. На фоне доксиламина сукцината увеличивается глубина сна, улучшается его качество [38]. Препарат демонстрирует свою эффективность как при легкой инсомнии, так и при грубой дезорганизации сна. Благодаря высокому профилю безопасности доксиламина сукцинат можно назначать по показаниям беременным женщинам независимо от срока беременности. По результатам метаанализа 24 контролируемых исследований, включающих 200 000 женщин, назначение антигистаминных лекарственных средств в первом триместре беременности не оказывало тератогенного эффекта [38].

При назначении доксиламина сукцината пациентам с синдром апноэ сна, особенно на фоне ожирения, а также пациентам пожилого возраста с высоким риском падений, следует соблюдать осторожность. Препарат также противопоказан лицам с глаукомой.

Таким образом, современная стратегия лечения пациентов в общеврачебной практике предполагает

назначение препаратов, обладающих эффективностью и высоким профилем безопасности. Назначение препаратов с целью лечения инсомнии не должно сопровождаться привыканием, развитием синдрома отмены, повышением побочных эффектов при взаимодействии с другими соматотропными лекарственными средствами. Препарат должен хорошо переноситься и быть удобным в применении, что повышает приверженность к терапии со стороны пациента.

Оптимальным препаратом, соответствующим вышеперечисленным требованиям, является Валокордин®-Доксиламин (Krewel Meuselbach GmbH, Германия) в форме капель для приема внутрь, в состав которого входят следующие активные компоненты: доксиламина сукцинат (25 мг) и вспомогательные вещества (этанол 96% – 450,0 мг, мятное масло – 1,4 мг, вода очищенная – 449,7 мг). Это уникальный препарат, который эффективно купирует различные стресс-индуцированные реакции, в т. ч. тревогу, симптомы вегетативной дисфункции и расстройства сна. Препарат принимают за 30–60 мин до сна в дозе 22 капель, что соответствует 25,0 мг доксиламина сукцината. При тяжелой инсомнии возможно увеличение дозы до 44 капель, что соответствует 50,0 мг доксиламина сукцината (максимальная суточная доза). Форма выпуска Валокордин®-Доксиламина в виде капель определяет возможность подбора индивидуальной дозы. Пациентам старших возрастных групп следует назначать половинные дозы. Длительность действия доксиламина сукцината составляет от 3 до 6 ч, длительность лечения не должна превышать 3 нед. (оптимально – 10–14 дней). Особенности механизма действия препарата – высокая эффективность, благоприятный профиль безопасности, отсутствие синдрома отмены – позволяют широко использовать Валокордин®-Доксиламин в общесоматической практике у лиц с инсомнией и ТР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты общесоматического профиля – это коморбидные или полиморбидные пациенты. Высокий уровень коморбидности ТР и нарушений сна оказывает двунаправленное индуцирующее иотягающее влияние друг на друга, и на течение фоновых соматических заболеваний. Терапия коморбидных пациентов должна быть направлена на устранение общих патогенетических механизмов развития имеющихся патологических состояний путем назначения препаратов, обладающих высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Валокордин®-Доксиламин является одним из оптимальных препаратов для лечения пациентов с инсомнией, он соответствует современным требованиям лекарственной эффективности и безопасности и может быть рекомендован к широкому применению в общеврачебной практике.



Поступила / Received 13.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 01.06.2022
Принята в печать / Accepted 08.06.2022

Список литературы / References

1. Воробьева О.В. Стресс-индуцированные психовегетативные реакции. *РМЖ*. 2005;13(12):798–801. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Stressinducirovannye_psihovegetativnye_reakcii/. Vorobeva O.V. Stress-induced psychovegetative reactions. *RMJ*. 2005;13(12):798–801. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Stressinducirovannye_psihovegetativnye_reakcii/.
2. Selye H. *The story of the adaptation syndrome*. Canada: Medical Publishers; 1952. 225 p. Available at: <https://djvu.online/file/F5CyMpbH98nY1>.
3. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Психовегетативный синдром: трудности диагностики и эффективного лечения. *Медицинский совет*. 2018;18(21):50–55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55>. Kotova O.V., Akarachkova E.S., Belyaev A.A. Psychovegetative syndrome: diagnosis and diagnosis of treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;18(21):50–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55>.
4. Cox R.C., Olatunji B.O. A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders. *J Anxiety Disord*. 2016;37:104–129. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.12.001>.
5. Stein M.B., Enns M.W., Kryger M.H. Sleep in nondepressed patients with panic disorder: II. Polysomnographic assessment of sleep architecture and sleep continuity. *J Affect Disord*. 1993;28(1):1–6. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90071-q](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90071-q).
6. Alfano C.A., Patriquin M.A., De Los Reyes A. Subjective – objective sleep comparisons and discrepancies among clinically-anxious and healthy children. *J Abnorm Child Psychol*. 2015;43(7):1343–1353. <https://doi.org/10.1007/s10802-015-0018-7>.
7. Полуэктов М., Преображенская И. Нарушения сна и когнитивных функций, подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(1):68–73. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-68-73>. Poluektov M., Preobrazhenskaya I. Sleep and cognitive dysfunctions. Therapeutic approach. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-68-73>.
8. Taylor D.J., Mallory L.J., Lichstein K.L., Durrence H.H., Riedel B.W., Bush A.J. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007;30(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.213>.
9. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):131–137. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131>. Esin R.G., Esin O.R., Khakimova A.R. Stress-induced disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(5):131–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131>.
10. Wittchen H.-U. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden and cost to society. *Depression Anxiety*. 2002;16(4):162–172. <https://doi.org/10.1002/da.10065>.
11. Noyes R.J., Hoehn-Saric R. *The anxiety disorders*. UK: Cambridge University Press; 1998. 343 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511663222>.
12. Logue M.B., Thomas A.M., Barbee J.G., Hoehn-Saric R., Maddock R.J., Schwab J. et al. Generalized anxiety disorder patients seek evaluation for cardiologic symptoms at the same frequency as patients with panic disorder. *J Psychiatr Res*. 1993;27(1):55–59. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(93\)90049-8](https://doi.org/10.1016/0022-3956(93)90049-8).
13. Шавловская О.А. Терапия тревожных состояний. *Медицинский совет*. 2019;6(4):42–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>. Shavlovskaya O.A. Anxiety therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;6(4):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>.
14. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование-сон»*. М.: Бином; 2012. 239 с. Режим доступа: https://sleep.ru/download/Osnovue_somnologii. Kovalzon V.M. *Fundamentals of somnology. Physiology and neurochemistry of the wake-sleep cycle*. Moscow: Binom; 2012. 239 p. (In Russ.) Available at: https://sleep.ru/download/Osnovue_somnologii.
15. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева Т.В. *Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение*. М.: МИА; 2010. 640 с. Veyn A.M., Voznesenskaya T.G., Vorobeva T.V. *Vegetative disorders: Clinic, diagnosis, treatment*. Moscow: MIA; 2010. 640 p. (In Russ.)
16. Thorpy M.J. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):687–701. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0145-6>.
17. Гордеев К.С., Ермолаева Е.Л., Жидков А.А., Илюшина Е.С., Федосеева Л.А. Физиология сна и его влияние на работу мозга человека. *Современные научные исследования и инновации*. 2018;(12). Режим доступа: <https://web.snauka.ru/issues/2018/12/88012>. Gordeev K.S., Ermolaeva E.L., Zhidkov A.A., Ilyushina E.S., Fedoseeva L.A. Physiology of sleep and its impact on the work of the human brain. *Modern Scientific Research and Innovation*. 2018;(12). (In Russ.) Available at: <https://web.snauka.ru/issues/2018/12/88012>.
18. Левин Я.И. Сон, инсомния, доксиламин (Донормил). *РМЖ*. 2007;(10):850. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son_insomniya_doksilamin_Donormil/ Levin Y.I. Sleep, insomnia, doxylamine (Donormil). *RMJ*. 2007;(10):850. (In Russ.) https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son_insomniya_doksilamin_Donormil/
19. Hsieh K.C., Nguyen D., Siegel J.M., Lai Y.Y. New pathways and data on rapid eye movement sleep behaviour disorder in a rat model. *Sleep Med*. 2013;14(8):719–728. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.08.008>.
20. Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:46. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00046>.
21. Торгашов М.Н., Мякотных В.С. Некоторые патогенетические механизмы развития стресс-индуцированной патологии. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2016;(2):64–74. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-14-2-64-74>. Torgashov M.N., Myakotnykh V.S. Some pathogenetic mechanisms of development of stress-induced pathology. *Vestnik Uralskoi Akademicheskoi Nauki*. 2016;(2):64–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-14-2-64-74>.
22. Fava G.A., Cosci F., Sonino N. Current psychosomatic practice. *Psychother Psychosom*. 2017;86(1):13–30. <https://doi.org/10.1159/000448856>.
23. McEwen B.S., Karatsoreos I.N. Sleep deprivation and circadian disruption: Stress, allostasis, and allostatic load. *Sleep Med Clin*. 2015;10(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.007>.
24. Пшенникова М.Г. Стресс: регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям. В: Крыжановский Г.Н. (ред.) *Дизрегуляторная патология*. М.: Медицина; 2002. С. 307–328. Pshennikova M.G. Stress: regulatory systems and resistance to stress damage. In: Kryzhanovskiy G.N. (ed.) *Dysregulation pathology*. Moscow: Medicine; 2002, pp. 307–328. (In Russ.)
25. Oh C.-M., Kim H.-Y., Na H.-K., Cho K.H., Chu M.K. The Effect of anxiety and depression on sleep quality of individuals with high risk for insomnia: A population-based study. *Front Neurol*. 2019;10:849. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00849>.
26. Omisade A., Buxton O.M., Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav*. 2010;99(5):651–656. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.01.028>.
27. Abercrombie H.C., Kalin N.H., Davidson R.J. Acute cortisol elevations cause heightened arousal ratings of objectively nonarousing stimuli. *Emotion*. 2005;5(3):354–359. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.5.3.354>.
28. Goldstein A.N., Walker M.P. The role of sleep in emotional brain function. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:679–708. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153716>.
29. Nilsson J.P., Söderström M., Karlsson A.U., Lekander M., Akerstedt T., Lindroth N.E., Axelsson J. Less effective executive functioning after one night's sleep deprivation. *J Sleep Res*. 2005;14(1):1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2005.00442.x>.
30. Goel N., Rao H., Durmer J.S., Dinges D.F. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*. 2009;29(4):320–339. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237117>.
31. Pickett S.M., Barbaro N., Mello D. The relationship between subjective sleep disturbance, sleep quality, and emotion regulation difficulties in a sample of college students reporting trauma exposure. *Psychol Trauma*. 2016;8(1):25–33. <https://doi.org/10.1037/tra0000064>.
32. Ivarsson T., Skarphedinsson G. Sleep problems and cognitive behavior therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder have bidirectional effects. *J Anxiety Disord*. 2015;30:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.12.009>.
33. Васильева А.В. Использование мобильного приложения «Невросканер» в диагностике тревожных расстройств и выборе терапии. *Лечащий врач*. 2020. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/partners/grandax-in/15437807>. Vasilyeva A.V. Using the Neuroscanner mobile application in the diagnosis of anxiety disorders and the choice of therapy. *Lechaschi Vrach*. 2020. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/partners/grandax-in/15437807>.
34. Васильева А.В. Актуальные проблемы диагностики депрессивных расстройств. *Лечащий врач*. 2020. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/partners/velaxin/15437705>. Vasilyeva A.V. Actual problems of diagnosis of depressive disorders. *Lechaschi Vrach*. 2020. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/partners/velaxin/15437705>.
35. Иванова Л.А. Терапия тревожных расстройств в общесоматической практике. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5):121–124. https://doi.org/10.12737/article_5a3a0e7b6a3885.64967546. Ivanova L.A. Anxiety disorders therapy in general practice. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5):121–124. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5a3a0e7b6a3885.64967546.
36. Куташов В.А. Современный подход к терапии вегетативных расстройств у пациентов в стрессогенных условиях. *Медицинский совет*. 2018;(18):92–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>. Kutashov V.A. A modern approach to the treatment of autonomic disorders in patients under stressful conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(18):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
37. Бурчаков Д.И., Забалюев К.А., Чилова Р.А. Доксиламин: эффективность, безопасность и место в клинической практике. *Эффективная*

- фармакотерапия. 2019;15(44):48–52. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/df2/Burchakov.pdf>.
Burchakov D.I., Zabaluyev K.A., Chilova R.A. Doxylamine: efficiency, safety and the place in the clinical practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(44):48–52. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/df2/Burchakov.pdf>.
38. Бабак С.Л., Голубев Л.А., Горбунова М.В. Хроническая инсомния в клинической практике терапевта. *РМЖ*. 2008;16(5):259–266. Режим

доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_insomniya_i_obstruktivnoe_apnoe_sna_sovremennaya_dilemma_v_klinicheskoy_praktike_terapevta/
Babak S.L., Golubev L.A., Gorbunova M.V. Chronic insomnia in the clinical practice of a therapist. *RMJ*. 2008;16(5):259–266. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_insomniya_i_obstruktivnoe_apnoe_sna_sovremennaya_dilemma_v_klinicheskoy_praktike_terapevta/

Информация об авторах:

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; veta-veta67@mail.ru

Полякова Ольга Александровна, врач-терапевт, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dospolyakova.olga@gmail.com

Information about the authors:

Elizaveta Yu. Ebzeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; veta-veta67@mail.ru

Olga A. Polyakova, Therapist, Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dospolyakova.olga@gmail.com

Ведение пациентов с хронической поясничной болью и фибромиалгией

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

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Москва, Россия; 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Ведение пациентов с хронической поясничной болью и фибромиалгией (ФМ) представляет актуальную проблему современной медицины. В реальной клинической практике ФМ часто не диагностируется, при хронической боли в спине не выявляются сочетанные заболевания, поэтому пациенты не получают комплексной терапии, что продемонстрировано на примере двух клинических наблюдений. Одна из пациенток страдала хронической люмбагией (скелетно-мышечная поясничная боль на фоне поражения нижних поясничных фасеточных суставов), хронической инсомнией, тревожными расстройствами. Вторая пациентка страдала ФМ в сочетании с артрозом тазобедренных суставов и крестцово-подвздошного сочленения. Комплексное персонализированное лечение, которое включало выявление и лечение сочетанных заболеваний, работу с неправильными представлениями пациентов о причинах боли, составление прогноза и планирование физической активности, проведение образовательной программы с элементами когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), регулярные лечебные упражнения и фармакотерапию, что в итоге привело к существенному улучшению состояния больных. В обоих наблюдениях был достигнут стойкий (в течение 6 мес.) положительный эффект в виде снижения боли, улучшения функционального состояния, эмоционального статуса и сна пациентов. Также в исследовании обсуждаются вопросы эффективной терапии хронической скелетно-мышечной поясничной боли и ФМ, плохой информированности врачей о ФМ и критериях ее диагностики. Отмечается, что регулярные лечебные упражнения, ограничение чрезмерных физических и статических нагрузок составляют основу ведения пациентов с хронической болью в спине. Пациенты с хронической болью в спине часто имеют ошибочное представление о своем заболевании, его прогнозе, эффективных методах терапии, поэтому выявление и разрешение этих проблем с использованием КПТ способствуют положительному результату лечения.

Ключевые слова: хроническая боль в спине, хроническая скелетно-мышечная боль в спине, фибромиалгия, когнитивно-поведенческая терапия, лечебные упражнения при болях в спине, антидепрессанты

Для цитирования: Насонова Т.И. Ведение пациентов с хронической поясничной болью и фибромиалгией. *Медицинский совет.* 2022;16(11):114–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-114-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients with chronic low back pain and fibromyalgia

Tatiana I. Nasonova, <https://orcid.org/0000-0003-4971-9254>, tatiana.martova@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Management of patients with chronic low back pain and fibromyalgia is an urgent problem of modern medicine. In real clinical practice, fibromyalgia (FM) is often undiagnosed, with chronic back pain no combined diseases are detected, so patients do not receive comprehensive therapy, as demonstrated by two clinical observations. One patient suffered from chronic lumbodinia (skeletal-muscular lumbar pain against the background of lower lumbar facet joint lesions), chronic insomnia, anxiety disorders. The second patient suffered from FM combined with osteoarthritis of the hip joints and sacroiliac joint. Comprehensive personalized treatment, which included identifying and treating comorbidities, working with patients' misconceptions about the causes of pain, predicting and planning physical activity, conducting an educational program with elements of cognitive behavioral therapy (CBT), regular exercise therapy, and pharmacotherapy, led to significant improvement in the patients' condition. In both observations, a persistent (for 6 months) positive effect in the form of pain reduction, improvement of the functional state, emotional status, and sleep of the patients was achieved. The study also discusses the issues of effective therapy of chronic musculoskeletal chronic lumbar pain and FM, doctors' poor awareness of FM and criteria for its diagnosis. It is noted that regular therapeutic exercises, restriction of excessive physical and static loads form the basis of management of patients with chronic back pain. Patients with chronic back pain often have misconceptions about their disease, its prognosis, and effective therapies, so identifying and resolving these problems using CBT contributes to a positive treatment outcome.

Keywords: chronic back pain, chronic skeletal-muscular back pain, fibromyalgia, cognitive-behavioral therapy, exercises for back pain, antidepressants

ВСТУПЛЕНИЕ

Ведение пациентов с поясничной болью представляет актуальную проблему современной медицины, потому что поясничные боли занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю количества лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. Если у пациента не обнаруживаются специфические заболевания, дискогенная радикулопатия или поясничный стеноз, то поясничные боли чаще всего имеют скелетно-мышечное происхождение (поражение мышц, межпозвоночных дисков, крестцово-подвздошного сочленения (КПС), поясничных фасеточных суставов) или могут быть вызваны фибромиалгией (ФМ), для которой характерно наличие боли в других отделах спины и шеи, ощущение болезненности при пальпации мышц [2]. В развитии и поддержании хронической боли в спине важную роль играют сочетанные заболевания, среди которых часто встречаются нарушения сна, и эмоциональные расстройства, выявление и лечение которых позволяет повысить эффективность терапии [2, 3]. Регулярные физические упражнения, обучение пациентов умеренным физическим и статическим нагрузкам представляют наиболее эффективные направления лечения как хронической неспецифической поясничной боли (ХНПБ) [4, 5], так и ФМ [6, 7]. Повышение приверженности пациентов к регулярным лечебным упражнениям во многом достигается с помощью образовательных программ и психологических методов, преимущественно когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) [8, 9]. К сожалению, в реальной клинической практике ФМ часто не диагностируется, при хронической боли в спине (в т. ч. при ХНПБ) не выявляются сочетанные заболевания, пациенты не получают комплексной терапии, что отражают представленные далее клинические наблюдения пациентов, находившихся на лечении в Клинике нервных болезней имени А.Я. Кожевникова (КНБ) Сеченовского университета.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка Н., 54 года, поступила в КНБ 13.01.2021 г. с жалобами на ноющие, тянущие боли в поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся при физической нагрузке, на нарушение сна (имела трудности с засыпанием), повышенную тревожность (тревога о будущем) и раздражительность. Поясничные боли беспокоили пациентку периодически в течение 20 лет, обострения случались 1–2 раза в год, в период которых она принимала различные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Очередное обострение случилось около года назад без существенного эффекта от периодического при-

ема НПВС. В течение 3–4 мес. пациентку беспокоили нарушения сна. По данным МРТ поясничного отдела позвоночника от 09.03.2020 г. были обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, дорзальные протрузии L4–L5, L5–S1 до 2 мм. Больная была направлена на стационарное лечение в связи с неэффективностью амбулаторного лечения. На момент поступления в КНБ она оценивала поясничную боль на 5–6 баллов по цифровой рейтинговой шкале боли (ЦРШ).

Пациентка не работает, ухаживает за ребенком-инвалидом. У пациентки был хронический эзофагит, ранее перенесла экстирпацию матки по поводу миомы, флебэктомии, удаление пупочной грыжи. Курение, употребление алкоголя и наркотических препаратов отрицает.

В соматическом статусе не выявлено изменений, артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт. ст., пульс ритмичный, 75–80 уд/мин, ИМТ = 25,86 кг/м². Поражений черепных нервов, парезов, расстройств чувствительности и координации не выявлено, рефлексы сохранены. Движения в поясничном отделе несколько ограничены из-за болей. Отмечалось напряжение многораздельной мышцы спины на поясничном уровне, при пальпации в проекции нижних поясничных фасеточных суставов была обнаружена болезненность с двух сторон, проба Патрика отрицательная, пальпация в зоне Фортина умеренно болезненна.

Результаты тестирования пациентки по шкалам приведены в *табл. 1*. Как видно из представленных данных, у пациентки была обнаружена умеренная степень болевого синдрома (ЦРШ), связанное с болью нарушение повседневной активности (индекс Освестри – ИО), снижение качества жизни, отсутствие признаков ФМ (скрининговый опросник для выявления ФМ – FiRST), повышение тревожности при отсутствии депрессии (госпитальная шкала тревоги и депрессии – ГШТД), отсутствие сонливости (шкала сонливости Эпворта – ШСЭ), наличие умеренных нарушений сна (индекс выраженности бессонницы – ИВБ), отсутствие признаков когнитивных нарушений (Монреальская шкала оценки когнитивных функций – МОКФ).

Лабораторные анализы, включая анализы крови на ВИЧ, гепатит В, С, сифилис, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, коагулограмма, не выявили изменений. Общий анализ мочи в пределах нормы.

При рентгенографии органов грудной клетки и на электрокардиограмме (ЭКГ) патологии не выявлено. По результатам рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника с функциональными пробами от 17.01.2021 г. определялись начальные признаки остеохондроза в виде умеренного снижения межпозвоночных дисков на уровне L4–L5, L5–S1, умеренного субхондрального склероза замыкательных пластин на этом

● **Таблица 1.** Результаты тестирования пациентки Н. при поступлении

● **Table 1.** Test results of patient N. on admission

Шкала/опросник	Максимальное количество баллов/%	Набранные пациенткой баллы/%	Интерпретация
ЦРШ	10	6	умеренная интенсивность боли
ИО	100%	26%	снижение качества жизни и активности
Опросник FiRST	6	3	отсутствие признаков ФМ
ГШТД (тревога)	21	13	клинически выраженная тревога
ГШТД (депрессия)	21	3	отсутствие депрессии
ШСЭ	24	4	отсутствие дневной сонливости
ИВБ	28	18	наличие умеренных нарушений сна
МОКФ	30	30	отсутствие признаков когнитивных расстройств

уровне при отсутствии костно-деструктивных и дистрофических изменений.

Диагностическая блокада с введением новокаина под рентген-контролем в проекцию фасеточных суставов L5–S1 с двух сторон показала выраженный положительный эффект в виде регресса болевого синдрома в течение 3 ч.

С учетом жалоб и анамнеза пациентки, выявленных изменений при мануальном обследовании, эмоционального статуса, положительной диагностической пробы с местным анестетиком и при отсутствии данных о специфических заболеваниях пациентке был выставлен диагноз: Хроническая люмбагия (скелетно-мышечная поясничная боль) на фоне поражения нижних поясничных фасеточных суставов, хроническая инсомния, синдром умеренных тревожных расстройств.

С пациенткой была проведена образовательная беседа: был объяснен диагноз и доброкачественный характер болевого синдрома, обсуждалась необходимость ежедневного выполнения индивидуально подобранных лечебных упражнений и избегания постельного режима. Также была проведена образовательная беседа в отношении гигиены сна. Пациентке был подобран индивидуальный комплекс упражнений, включающий адекватные по уровню подготовки нагрузки в виде ходьбы и упражнений на укрепление мышц спины. Были выявлены ошибочные представления о болях в спине («защемление нервов», опасность ухудшения состояния при регулярных занятиях лечебными упражнениями), феномены «катастрофизации» поясничной боли, «болевого» поведения. На основании этого была проведена коррекция этих представлений (отсутствие признаков поражения спинного мозга и нервов, безопасность, необходимость занятий лечебными упражнениями и др.), пациентка была обучена методикам релаксации. Была выполнена лечебная блокада с новокаином и бетаметазоном в проекцию нижних поясничных фасеточных суставов. Пациентка начала регулярно проводить лечебные упражнения, на фоне которых боль стала постепенно уменьшаться. С учетом наличия нарушений сна по типу трудностей с засыпанием и хронического болевого синдрома в поясничной области пациентке был назначен тразодон

по 50 мг за 30–60 мин до сна. В конце стационарного лечения у пациентки отмечалось снижение боли и улучшение функционального состояния. Пациентка была выписана из больницы с рекомендацией регулярно заниматься лечебными упражнениями, избегать чрезмерных статических и физических нагрузок, сохранять социальную и бытовую активность, гигиену сна. В качестве лекарственного средства был рекомендован тразодон по 100 мг за 40–50 мин до сна.

Пациентка в течение 6 мес. следовала всем рекомендациям. При амбулаторном обследовании через 6 мес. пациентка не отмечала поясничной боли, отсутствовали какие-либо признаки нарушений повседневной активности по ИО, улучшилось эмоциональное состояние (тревога 10 баллов и депрессия 5 баллов по ГШТД), нормализовался ночной сон (3 балла по ШСЭ), 6 баллов по ИВБ). Объем движений в поясничном отделе не ограничен, отсутствует болезненность при пальпации в проекции фасеточных суставов. Пациентке были рекомендованы постепенная отмена тразодона, регулярное проведение утренних и вечерних лечебных упражнений, избегание чрезмерных статических и физических нагрузок, сохранение всех форм активности для профилактики повторов поясничной боли.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка Л., 58 лет, поступила в КНБ 24.05.2021 г. с жалобами на интенсивные, ноющие боли в пояснично-крестцовом, шейном и грудном отделах позвоночника, в проекции тазобедренных суставов с двух сторон, диффузные точечные боли и ощущения жжения по всему телу, общую слабость, «разбитость», снижение внимания, нарушение ночного сна в виде трудности засыпания.

Со слов пациентки боли в пояснично-крестцовой области беспокоят ее более 10 лет, что выражается в виде периодических обострений в течение нескольких недель. В течение 3 лет стали также беспокоить боли в шейном и грудном отделах позвоночника, интенсивность болевого синдрома постепенно нарастала. Последние 2 года пациентка отмечала возникновение диффузных точечных болей и ощущений жжения по всему

телу, общую слабость, «разбитость», нарушение ночного сна в виде длительного (около часа) засыпания. По данным МРТ пояснично-крестцовой области от 14.09.2019 г. было обнаружено: задние грыжи межпозвонковых дисков L3–L4, L4–L5 до 4 мм, задняя протрузия межпозвонкового диска L5–S1 до 2 мм, гемангиомы L3 и L5. МРТ грудного отдела позвоночника от 14.03.2018 г.: протрузии дисков C3–C5 до 2 мм. МРТ шейного отдела позвоночника от 14.09.2019 г. показало протрузии дисков Th6–Th7, Th8–Th9, Th11–Th12 до 2 мм, грыжи Шморля Th5–Th12. Данные МРТ тазобедренных суставов от 01.12.2020 г.: лево- и правосторонний коксартроз 1–2 ст. Для купирования болевого синдрома по рекомендациям врачей пациентка использовала НПВС с незначительным положительным эффектом в виде снижения интенсивности боли на 10–20%. В связи с сохранением боли и неэффективностью амбулаторной терапии больная была госпитализирована в КНБ.

Пациентка не работает, находится на пенсии, имеет взрослых детей. Хронические заболевания: артериальная гипертензия 2-й ст., высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, гиперхолестеринемия, бронхиальная астма, липома в проекции верхней порции трапецевидной мышцы слева, ожирение. Пациентке были проведены следующие операции: аппендэктомия, кесарево сечение. Аллергологический анамнез на лекарственные препараты: реакция на антибиотики пенициллинового ряда (сыпь). Курение, злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами отрицает. Пациентка по рекомендации терапевта регулярно принимала лозартан в дозе 50 мг в сутки, розувастатин в дозе 10 мг в сутки, титропия бромид в дозе 18 мкг в сутки в виде ингаляции.

АД (на фоне приема антигипертензивной терапии) – 130/80 мм рт. ст., пульс удовлетворительного наполнения, 65–70 уд/мин, ИМТ повышен до 38,6 кг/м². Поражений черепных нервов, парезов, расстройств чувствительности и координации не выявлено, рефлексы сохранены. Движения существенно не ограничены в верхних конечностях, в шейном и грудном отделах позвоночника. Обнаружена болезненность при пальпации в 16 из 18 фибромиалгических точек по критериям Американской коллегии ревмато-

логов, опубликованным в 1990 г. (ACR – англ., American College of Rheumatology), а также болезненность в 7 из 9 областей по классификации Американского общества по изучению боли, опубликованной в 2019 г. (AAPT – англ., ACTION-APS Pain Taxonomy). Кроме этого, у пациентки имелось ограничение движений в тазобедренных суставах, положительный феномен Патрика с двух сторон, выраженная болезненность при пальпации в зоне Фортина с двух сторон.

Результаты тестирования пациентки по шкалам приведены в *табл. 2*. Как видно из представленных данных, у пациентки были обнаружены выраженная степень болевого синдрома, наличие 5 из 6 баллов по шкале FiRST, что характерно для ФМ, существенное нарушение качества жизни и ежедневной активности (по обновленному опроснику для оценки влияния ФМ – FIQR), усиленная тревожность при отсутствии депрессии (ГШТД), повышение сонливости (ШСЭ), наличие легких нарушений сна (ИББ), признаки когнитивных нарушений отсутствовали (МОКФ).

Лабораторные анализы, включая анализы крови на ВИЧ, гепатит В, С, сифилис, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, коагулограмма, не выявили изменений. Общий анализ мочи в пределах нормы.

При рентгенографии органов грудной клетки и ЭКГ патологии не выявлено. По данным МРТ КПС в STIR-режиме от 31.05.2021 г. обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения КПС с двух сторон, данных о сакроилеите нет.

Наличие у пациентки хронического диффузного болевого синдрома (около 2 лет), субъективных когнитивных нарушений, инсомнии, множественной болезненности при отсутствии анатомических причин боли, результатов тестирования свидетельствует о наличии ФМ как причины хронической боли. Сочетанным заболеванием с учетом результатов клинического обследования, МРТ тазобедренных суставов и КПС служат двусторонний коксартроз и артроз КПС.

С пациенткой была проведена образовательная беседа, были объяснены диагноз и доброкачественный характер болевого синдрома, обсуждена необходимость регулярных лечебных упражнений и длительного применения

● **Таблица 2.** Результаты тестирования пациентки Л. при поступлении

● **Table 2.** Test results of patient L. on admission

Шкала/опросник	Максимальное количество баллов	Набранные пациенткой баллы	Интерпретация
ЦРШ	10	8	высокая интенсивность боли
FIQR	100	51,3	выраженное снижение качества жизни, снижение активности
Опросник FiRST	6	5	наличие ФМ
ГШТД (тревога)	21	8	субклинически выраженная тревога
ГШТД (депрессия)	21	7	отсутствие депрессии
ШСЭ	24	10	наличие аномальной дневной сонливости
ИББ	28	10	наличие легких нарушений сна
МОКФ	30	30	отсутствие признаков когнитивных расстройств

препаратов из группы антидепрессантов и антиконвульсантов с учетом наличия ФМ, избегания постельного режима, сохранения социальной и бытовой активности. С учетом наличия нарушений сна была проведена образовательная беседа в отношении гигиены сна. В качестве лекарственной терапии был назначен дулоксетин в дозе 30 мг утром с дальнейшим повышением до 60 мг утром. Пациентке был подобран индивидуальный комплекс упражнений с учетом хронического болевого синдрома, вызванного ФМ, а также коксоартроза и артроза КПС с преобладанием упражнений на растяжку. Были выявлены ошибочные представления о болях в спине («грыжи дисков с возможностью парализации», опасность ухудшения состояния при регулярных занятиях лечебными упражнениями и др.), признаки «катастрофизации» поясничной боли и «болевого» поведения. На основании этого была проведена коррекция этих представлений (отсутствие признаков сдавления спинномозговых корешков, безопасность и необходимость занятий лечебными упражнениями для профилактики диффузного болевого синдрома болей в области суставов, и др.), пациентка была обучена методикам релаксации для снятия боли и улучшения засыпания. После стационарного лечения у пациентки уменьшилась боль и улучшились двигательные функции. Было рекомендовано продолжение лечения в течение 6 месяцев, а также постепенное снижение веса на основе диеты и увеличения физической активности.

Пациентка в течение 6 мес. следовала всем рекомендациям врача. На фоне комплексной терапии боль снизилась до 3 баллов по ЦРШ, улучшилось качество жизни (по шкале FIQR – 32,3), снизился уровень тревоги (2 балла по шкале тревоги и 4 балла по шкале депрессии ГШДД), нормализовался ночной сон (4 балла по ШСЭ и 2 балла по ИВБ). У пациентки при пальпации не найдено болезненности ни в одной из 18 фибромиалгических точек (32,3 балла по шкале FIQR), осталась только болезненность в 3 из 9 областей по классификации APPT. Не наблюдалась болезненности в зоне Фортина, проба Патрика стала отрицательной. Оставалось незначительное ограничение подвижности в тазобедренных суставах с двух сторон. С учетом сохранения болевого синдрома было рекомендовано продолжить терапию дулоксетином в дозе 30 мг утром в течение 6 мес., регулярно выполнять лечебные упражнения не менее 2 раз в день, снизить избыточный вес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные наблюдения показывают, что комплексное персонализированное лечение, включающее выявление и лечение сочетанных заболеваний, проведение образовательной программы с элементами КПТ, лечебные упражнения и фармакотерапия приводят к существенному улучшению состояния при двух распространенных формах поясничной боли – ХНПБ и ФМ. В обоих случаях был достигнут стойкий (в течение 6 мес.) положительный эффект в виде прекращения или снижения боли, улучшения функционального состояния, эмоционального статуса и сна пациентов. Результаты проведенного исследова-

ния согласуются с имеющимися данными о том, что комплексное лечение, включающее лечебные упражнения, психологические методы и лекарственную терапию, представляет наиболее эффективное направление ведения пациентов с хронической болью в спине [10–12].

Одной из представленных пациенток был впервые установлен диагноз ФМ на основе имеющихся критериев диагностики этого заболевания [13–15]. Этот диагноз относительно редко устанавливается у пациентов с хронической болью в спине в РФ, что во многом связано с недостаточной информированностью врачей, отсутствием официально адаптированных на русский язык критериев диагностики и опросников для выявления заболевания. Для использования в клинической практике наиболее более удобны критерии ААРТ [13].

В обоих представленных наблюдениях пациентки имели ошибочное представление о своем заболевании, его прогнозе, эффективных методах терапии, поэтому выявление этих представлений, их изменение с использованием КПТ во многом способствовало положительному результату терапии. Полученные данные согласуются с имеющимися данными о том, что если при хронической боли в спине выявляются эмоциональные расстройства и инсомния, ведущее значение в их коррекции приобретают психотерапевтические методы, особенно КПТ [8, 16]. В представленных наблюдениях образовательная программа и КПТ были направлены как на лечение боли, так и на коррекцию повышенной тревожности и нарушений сна. Отмечается, что при нарушениях сна у пациентов с хронической болью в спине КПТ позволяет не только улучшить сон, но и уменьшить боль [17].

Пациенты были неоднократно информированы о доброкачественном характере заболевания, целесообразности сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, что во многом определило эффективность терапии и соответствует рекомендациям экспертов по ведению пациентов как с ХНПБ¹ [10, 12, 18], так с ФМ [7, 19]. Персонализированный подход к ведению пациентов включал выяснение их представлений о причинах и прогнозе заболевания, и о целесообразности лечебных упражнений, и, поскольку имели место ошибочные представления о прогнозе заболевания и возможном негативном влиянии физической активности на течение заболевания, проводились повторные разъяснения пациенткам о причинах боли, об эффективности и безопасности лечебных упражнений.

Регулярные занятия лечебными упражнениями, которые пациенты продолжили после окончания курса стационарного лечения, составляют основу ведения пациентов с хронической болью в спине [20, 21]. Различные лечебные упражнения близки по эффективности при хронической боли в спине [20, 21], при этом целесообразно учитывать предпочтения пациентов при рекомендации тех или видов упражнений, пеших прогулок, плавания [22]. Имеются данные о высокой эффективности лечебных упражнений, направленных на координацию мышц спины и тазового

¹ Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. National Guideline Centre (UK). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.

пояса [23, 24], аэробных упражнений [24]. Большинство пациентов положительно относится к регулярным пешим прогулкам, которые повышают приверженность пациентов к лечебным упражнениям, но не заменяют их [25].

В комплексной терапии обеих пациенток использовались антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (тразодон) и серотонина и норадренаина (дулоксетин) с учетом имеющихся эмоциональных нарушений и расстройств сна, что могло также быть причиной положительного эффекта терапии. При хронической боли в спине антидепрессанты наиболее обоснованы при наличии эмоциональных расстройств и нарушениях сна [2]. В целом эффективность антидепрессантов при хронической боли в спине остается спорной, по данным одного системного анализа использование антидепрессантов уменьшает интенсивность боли [26], по данным другого – не оказывает существенного влияния [27]. В одном из наблюдений мы использовали дулоксетин, эффективность которого показана при хронической боли в спине и ФМ в плацебо-контролируемых исследованиях и систематических обзорах [28, 29]. При ФМ, в отличие от ХНПБ, следует использовать и антиконвульсанты² [7]. Для достижения стойкого положительного эффекта

курс приема антиконвульсантов и антидепрессантов должен составлять не менее 6 мес., что было продемонстрировано в представленных наблюдениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, персонализированный подход при хронической боли в спине включает выяснение ее причины, а также выявление сочетанных заболеваний, в т. ч. суставной патологии, нарушений сна и эмоциональных расстройств, что позволяет осуществить комплексное лечение пациента. В большинстве случаев обнаруживаются ХНПБ или ФМ, при лечении которых следует опираться на имеющиеся рекомендации по их терапии, применять антидепрессанты и противосудорожные средства в случае ФМ. Ведущее значение имеют регулярные лечебные упражнения, пешие прогулки, избегание чрезмерных физических и статических нагрузок, а также КПТ, которая, с одной стороны, способна уменьшить эмоциональные нарушения и улучшить сон, а с другой стороны – повысить приверженность пациентов к регулярным лечебным упражнениям.



Поступила / Received 11.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2022

Принята в печать / Accepted 03.06.2022

² Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. *National Guideline Centre (UK)*. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.

Список литературы / References

- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области*. М.; 2018. 200 с. Режим доступа: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
- Parfenov V.A., Isaykin A.I. *Pain in the lumbar region*. Moscow; 2018. 200 p. (In Russ.) Available at: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
- Maier C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet Neurol*. 2017;389(10070):736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)309709](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)309709).
- Takahashi N., Omata J.-I., Iwabuchi M., Fukuda H., Shirado O. Therapeutic efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy versus exercise therapy in patients with chronic nonspecific low back pain: a prospective study. *Fukushima J Med Sci*. 2017;63(1):8–15. <https://doi.org/10.5387/fms.2016-12>.
- Magalhães M.O., Comachio J., Ferreira P.H., Pappas E., Marques A.P. Effectiveness of graded activity versus physiotherapy in patients with chronic nonspecific low back pain: midterm follow up results of a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(1):82–91. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.07.002>.
- Angst F., Brioschi R., Main C.J., Lehmann S., Aeschlimann A. Interdisciplinary rehabilitation in fibromyalgia and chronic back pain: a prospective outcome study. *J Pain*. 2006;7(11):807–815. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.03.009>.
- Macfarlane G.J., Kronisch C., Dean L.E., Atzeni F., Häuser W., Fluß E. et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318–328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>.
- Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J.E.M., Ostelo R.W.J.G., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349(9):CD000963. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000963.pub3>.
- Paolucci T., Attanasi C., Cecchini W., Marazzi A., Capobianco S.V., Santilli V. Chronic low back pain and postural rehabilitation exercise: a literature review. *J Pain Res*. 2018;12:95–107. <https://doi.org/10.2147/JPR.S171729>.
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514–530. <https://doi.org/10.7326/L17-0475>.
- Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M. et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American college of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493–505. <https://doi.org/10.7326/m16-2459>.
- Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(25):7–16. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
- Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2019;11(25):7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-7-16>.
- Arnold L.M., Bennett R.M., Crofford L.J., Dean L.E., Clauw D.J., Goldenberg D.L. et al. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Pain*. 2019;20(6):611–628. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>.
- Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B., Bennett R.M., Bombardier C., Goldenberg D.L. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>.
- Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A., Goldenberg D.L., Häuser W., Katz R.L. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319–329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>.
- Richmond H., Hall A.M., Copsey B., Hansen Z., Williamson E., Hoxey-Thomas N. et al. The effectiveness of cognitive behavioural treatment for non-specific low back pain: a systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0134192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134192>.
- Ho K.K.N., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Silva A.D., Miller C.B., Grunstein R., Simic M. Sleep interventions for osteoarthritis and spinal pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(2):196–218. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.014>.
- Wong J.J., Côté P., Sutton D.A., Randhawa K., Yu H., Varatharajan S. et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201–216. <https://doi.org/10.1002/ejpp.931>.
- Moore A., Wiffen P., Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA*. 2014;312(2):182. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6336>.

20. Niederer D., Mueller J. Sustainability effects of motor control stabilisation exercises on pain and function in chronic nonspecific low back pain patients: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0227423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227423>.
21. Hayden J.A., Wilson M.N., Stewart S., Cartwright J.L., Smith A.O., Riley R.D. et al. Exercise treatment effect modifiers in persistent low back pain: an individual participant data meta-analysis of 3514 participants from 27 randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2020;54(21):1277–1278. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-101205>.
22. Wewege M.A., Booth J., Parmenter B.J. Aerobic vs. resistance exercise for chronic non-specific low back pain: A systematic review and meta-analysis. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2018;31(5):889–899. <https://doi.org/10.3233/BMR-170920>.
23. Saragiotto B.T., Maher C.G., Yamato T.P., Costa L.O.P., Costa L.C.M., Ostelo R.W.J.G., Macedo L.G. Motor control exercise for nonspecific low back pain: A cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(16):1284–1295. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001645>.
24. Owen P.J., Miller C.T., Mundell N.L., Verswijveren S.J.J.M., Tagliaferri S.D., Brisby H. et al. Which specific modes of exercise training are most effective for treating low back pain? Network meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2020;54(21):1279–1287. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100886>.
25. Vanti C., Andreatta S., Borghi S., Guccione A.A., Pillastrini P., Bertozzi L. The effectiveness of walking versus exercise on pain and function in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Disabil Rehabil*. 2019;41(6):622–632. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1410730>.
26. Staiger T.O., Gaster B., Sullivan M.D., Deyo R.A. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine*. 2003;28(22):2540–2545. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000092372.73527.ba>.
27. Kuijpers T., van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Ostelo R., Verhagen A., Koes B.W., van Tulder M.W. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J*. 2011;20(1):40–50. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1541-4>.
28. Skljarevski V., Zhang S., Desai D., Alaka K.J., Palacios S., Miazowski T., Patrick K. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain*. 2010;11(12):1282–1290. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.03.002>.
29. Hauser W., Petzke F., Uceyler N., Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):532–543. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq354>.

Информация об авторах:

Насонова Татьяна Игоревна, врач-невролог 3-го неврологического отделения Клиники нервных болезней А.Я. Кожевникова, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; tatiana.martova@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana I. Nasonova, Neurologist, Kozhevnikov 3rd Neurological Department of the Clinic of Nervous Diseases, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; tatiana.martova@yandex.ru