

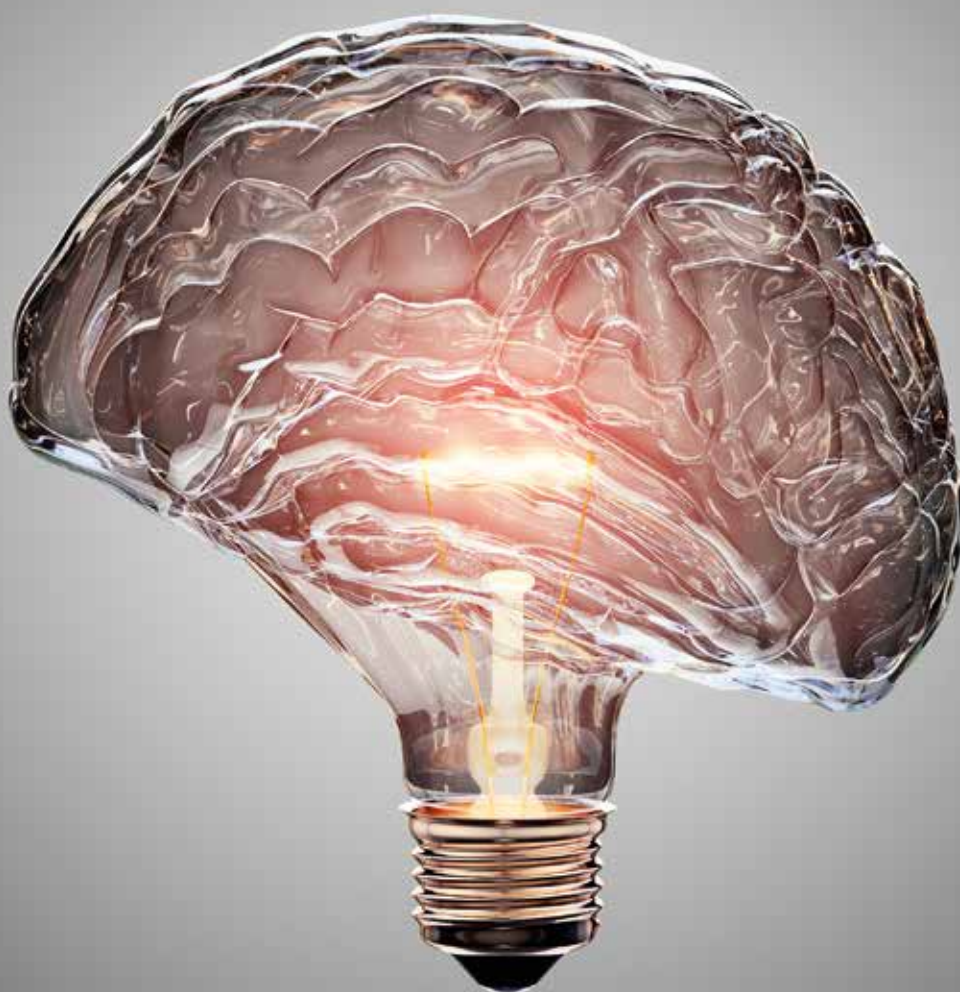


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 21

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: Сергей Палилов,
Мария Старицына, 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 31 октября 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: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
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 "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on October 31, 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 Valeriy 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., академик 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. Мхитара 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*)

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

Гарашенко 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., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, 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 НАН 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*)

Семилгазов 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 фармакологии (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*)

Шляхто 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, Acad. 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. Vladimirovsky (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. Vigel, 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.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (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., Sverzhhevskiy 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. Maeв, 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. Mikhin, 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) (*Cardiology*)

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. Sinopalnikov, 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

Новости. Открытия и события.....7

Цереброваскулярные заболевания

- Демин Д.А., Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Климчук Д.О., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И., Чазов С.А.
Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий.....8
- Максимова М.Ю.
Комбинированное действие янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, рибофлавина при лечении хронической ишемии головного мозга20
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н.
Сложности и перспективы рациональной терапии ишемических инсультов.....29
- Костенко Е.В., Петрова Л.В., Погонченкова И.В., Непринцева Н.В., Шурупова С.Т.
Комплексная реабилитация пациентов с постинсультной дисфункцией верхней конечности: рандомизированное контролируемое исследование36

Когнитивные расстройства

- Гришина Д.А., Локшина А.Б.
Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств.....46
- Пизова Н.В.
Цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения: подходы к терапии.....54

Терапия боли

- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Степанов И.Н., Трухан Л.Ю., Деговцов Е.Н.
Орофациальная и лицевая боль в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).
Выбор нестероидного противовоспалительного препарата – фокус на нимесулид62

Головная боль и головокружение

- Головачева В.А., Головачева А.А., Володарская Е.А., Бахтадзе М.А.
Клинико-психологические характеристики пациентов с мигренью78

Нервно-психические расстройства

- Васильева А.В.
Постковидный синдром: в фокусе психоневрологические нарушения.....88
- Полякова О.А., Кроткова И.Ф., Литвинова С.Н., Остроумова О.Д.
Стресс как основа полиморбидности и способы его коррекции на ранних этапах.....96
- Николаева П.В., Фофанова Ю.С., Никифоров И.А., Аронов П.В., Бельская Г.Н.
Атипичная депрессия: частота встречаемости симптомов106
- Пизова Н.В., Пизов А.В.
Особенности бессонницы у мужчин и женщин в разные возрастные периоды.....112
- Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х.
Персонализированный подход к лечению инсомнии у пациентов с хронической болью в спине.....120

Ревматология

- Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.
Клиническая эффективность и безопасность инновационного протеза синовиальной жидкости при лечении гонартроза.....127
- Чичасова Н.В., Лиля А.М.
Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита: итоги 10-летнего применения.....139
- Филатова Ю.С., Ильин М.В.
Остеоартрит суставов кистей. Обзор клинических рекомендаций.....146
- Ахиярова К.Э., Ганцева Х.Х., Хусаинова Р.И., Тюрин А.В.
Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов.....156
- Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Торгашин А.Н., Соломянник И.А.
Золедроновая кислота при остеопорозе и низкоэнергетических переломах, осложняющих его течение163

Практика

- Кулеш А.А., Демин Д.А.
Внутривенный тромболизис при ишемическом инсульте: 10 правил для практического невролога175

Content

News, discoveries and events7

Cerebrovascular diseases

- Demin D.A., Kulesh A.A., Yanishevskiy S.N., Klimchuk D.O., Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Vinogradov O.I., Chazov S.A.
Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation8
- Maksimova M.Yu.
Combined effect of succinic acid, riboxin, nicotinamide, riboflavin for the treatment of chronic brain ischemia20
- Zhivolupov S.A., Samartsev I.N.
Difficulties and prospects of rational therapy of ischemic strokes29
- Kostenko E.V., Petrova L.V., Pogonchenkova I.V., Neprintseva N.V., Shurupova S.T.
Comprehensive rehabilitation of patients with post-stroke upper limb dysfunction: a randomized controlled trial36

Cognitive Disorders

- Grishina D.A., Lokshina A.B.
Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment46
- Pizova N.V.
Cerebrovascular diseases and cognitive impairment: therapy approaches54

Pain therapy

- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Stepanov I.N., Trukhan L.Yu., Degovtsov E.N.
Orofacial and facial pain during the new coronavirus infection (COVID-19) pandemic.
Choosing a non-steroid anti-inflammatory – focus on nimesulide62

Headache and dizziness

- Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Volodarskaya E.A., Bakhtadze M.A.
Clinical and psychological characteristics of migraine patients78

Neuropsychiatric disorders

- Vasileva A.V.
Post-covid syndrome: psychoneurological disorders in focus88
- Polyakova O.A., Krotkova I.F., Litvinova S.N., Ostroumova O.D.
Stress as the basis of polymorbidity and ways to correct it in the early stages96
- Nikolaeva P.V., Fofanova Y.S., Nikiforov I.A., Aronov P.V., Belskaya G.N.
Atypical depression: frequency of symptoms106
- Pizova N.V., Pizov A.V.
Peculiarities of insomnia in men and women at different age periods112
- Devlikamova F.I., Khaibullina D.H.
A personalized approach to insomnia treatment in patients with chronic back pain120

Rheumatology

- Sivordova L.E., Polyakova J.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Zavodovsky B.V.
Clinical efficiency and safety of innovative synovial fluid prosthesis in the treatment of gonarthrosis127
- Chichasova N.V., Lila A.M.
Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: results of 10 years of use139
- Filatova Yu.S., Ilyin M.V.
Osteoarthritis of the joints of the hands. Review of clinical recommendations146
- Akhiiarova K.E., Gantseva Kh.Kh., Khusainova R.I., Tyurin A.V.
Phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in individuals with joint hypermobility156
- Rodionova S.S., Kolondae A.F., Torgashin A.N., Solomyannik I.A.
Zoledronic acid for osteoporosis and associated low-energy fractures163

Practice

- Kulesh A.A., Demin D.A.
Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: 10 rules for the practical neurologist175

Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий

Д.А. Демин¹, А.А. Кулеш^{3✉}, aleksey.kulesh@gmail.com, С.Н. Янишевский², Д.О. Климчук¹, С.А. Мехряков⁵, Л.И. Сыромятникова³, О.И. Виноградов⁴, С.А. Чазов³

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

³ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

⁴ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

⁵ Городская клиническая больница №4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2

Резюме

Предсердная кардиопатия (ПК) и скрытая фибрилляция предсердий (ФП) – потенциальные причины эмболического криптогенного инсульта (embolic stroke of undetermined source, ESUS), своевременная диагностика которых может существенно изменить направление вторичной профилактики и снизить риск повторной мозговой катастрофы. В статье обсуждаются клинические и радиологические маркеры кардиоэмболии, концепция предсердной кардиопатии, ее электрокардиографические, эхокардиографические и сыровоточные маркеры, а также возможности медикаментозной профилактики повторного инсульта. Наиболее применимыми в ежедневной работе признаками ПК служат данные ЭКГ (конечная отрицательная часть зубца Р в отведении V1 > 5000 μ V x мс, наджелудочковые экстрасистолы и далекозашедшая межпредсердная блокада), 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ ($\geq$ 480 наджелудочковых экстрасистол в сутки, пароксизмы наджелудочковой тахикардии $\geq$ 20 комплексов), трансторакальной (диаметр левого предсердия > 40 мм, индекс диаметра левого предсердия $\geq$ 3 см/м², индекс объема левого предсердия > 34 мл/м²) и чреспищеводной эхокардиографии (феномен спонтанного эхоконтрастирования, скорость кровотока в ушке ЛП < 20 см/с), а также концентрация NT-proBNP > 250 пг/мл. Целесообразно индивидуальное, междисциплинарное решение вопроса о назначении антикоагулянта при сочетании: (1) наличия структурных и функциональных маркеров ПК, (2) кардиоэмболического паттерна инфаркта мозга или окклюзии интракраниальной артерии по данным визуализации и (3) высокого тромбоэмболического риска и вероятности выявления ФП по оценочным шкалам (CHA2DS2-VASc, AF-ESUS и C2HEST). Наибольшую пользу от назначения антикоагулянтной терапии могут получить пациенты с повторным ESUS на фоне адекватной вторичной профилактики с выраженной ПК, типичным кардиоэмболическим визуализационным паттерном и высоким риском тромбоэмболических событий.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, ESUS, предсердная кардиопатия, фибрилляция предсердий, антикоагулянты

Для цитирования: Демин Д.А., Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Климчук Д.О., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И., Чазов С.А. Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий. *Медицинский совет.* 2022;16(21):8–18. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation

Dmitry A. Demin¹, Aleksey A. Kulesh^{3✉}, aleksey.kulesh@gmail.com, Stanislav N. Yanishevskiy², Denis O. Klimchuk¹, Sergey A. Mekhryakov⁵, Lyudmila I. Syromyatnikova³, Oleg I. Vinogradov⁴, Stanislav A. Chazov³

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia

² Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

³ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

⁴ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

⁵ City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia

Abstract

Atrial cardiopathy (AC) and silent atrial fibrillation (AF) are potential causes of embolic cryptogenic stroke (embolic stroke of undetermined source, ESUS) timely diagnosis of which can significantly change the direction of secondary prevention and reduce the risk of repeated brain catastrophe. The article discusses clinical and radiological markers of cardioembolism, the concept of atrial cardiopathy, its electrocardiographic, echocardiographic and serum markers, as well as the possibility of drug prophylaxis of recurrent stroke. The most applicable AC features in daily operation are the ECG data (p-wave terminal force in lead V1 > 5000 μ V x ms, supraventricular extrasystoles and advanced interatrial block), 24-hour ECG monitoring ($\geq$ 480 supraventricular extrasystoles per 24-hour, paroxysms of supraventricular tachycardia $\geq$ 20 complexes), transthoracic (diameter of left atrium > 40 mm, left atrial volume index $\geq$ 34 mL/m²) and transesophageal echocardiography (spontaneous echocardiographic contrast, left atrial flow velocity in the left atrial appendage < 20 cm/s), as well as NT-proBNP > 250 pg/mL. It is reasonable to make an individual, interdisciplinary decision on the appointment of an anticoagulant when the following conditions are met: (1) presence of structural and functional markers of AC, (2) cardioembolic pattern of brain infarction or intracranial artery occlusion on imaging and (3) high thromboembolic risk and probability of AF detection by assessment scales (CHA2DS2-VASc, AF-ESUS and C2HEST). The greatest benefit from anticoagulant therapy may be obtained by patients with recurrent ESUS on adequate secondary prevention with pronounced AC, typical cardioembolic imaging pattern and high risk of thromboembolic events.

um > 40 mm, index of diameter of left atrium ≥ 3 cm/m², index of volume of left atrium > 34 ml/m²) and transesophageal echocardiography (spontaneous echo contrast phenomenon, blood flow rate in LA appendage <20 cm/s) and NT-proBNP concentration > 250 pg/ml. An individual, interdisciplinary decision to prescribe an anticoagulant when combined: (1) the presence of structural and functional AC markers, (2) cardioembolic pattern of a cerebral infarction or intracranial artery occlusion by visualization data and (3) high thromboembolic risk and probability of detection of AF on assessment scales (CHA2DS2-VASc, AF-ESUS and C2HEST). The greatest benefit of prescribing anticoagulant therapy can be obtained by patients with recurrent ESUS in whom sufficient secondary prevention and expressed AC, typical cardioembolism imaging pattern and high risk of thromboembolic events have already been achieved.

Keywords: cryptogenic stroke, ESUS, atrial cardiopathy, atrial fibrillation, anticoagulants

For citation: Demin D.A., Kulesh A.A., Yanishevskiy S.N., Klimchuk D.O., Mekhryakov S.A., Syromyatnikova L.I., Vinogradov O.I., Chazov S.A. Cryptogenic stroke. Part 3: atrial cardiopathy and silent atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно ESUS Global Registry, криптогенный эмболический инсульт (embolic stroke of undetermined source, ESUS) встречается у 1 из 6 пациентов, прошедших стандартный диагностический поиск причины ишемического события [1]. На этапе становления концепции ESUS в качестве ведущего потенциального патогенетического механизма ишемического инсульта (ИИ) рассматривалась скрытая фибрилляция предсердий (ФП) [2]. Представление об ее этиологической приоритетности было основано на следующих наблюдениях:

Исследования EMBRACE (30-дневный амбулаторный неинвазивный мониторинг) и CRYSTAL-AF (мониторинг при помощи петлевого регистратора в течение 1 года), которые выявили высокую распространенность ФП у пациентов с криптогенным ИИ (16,1% и 12,4% соответственно);

Недостаточная эффективность антитромбоцитарной терапии с высокой частотой рецидива ИИ (4,5% в год) [3];

Гистологическое сходство тромбов, полученных при механической тромбэктомии, у пациентов с ESUS и кардиоэмболическим подтипом ИИ [4].

На основании этого был инициирован ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ) по эффективности прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Результаты NAVIGATE-ESUS и RE-SPECT ESUS не выявили преимуществ антикоагулянтной терапии по сравнению с назначением антитромбоцитарных препаратов [5, 6]. Вероятно, отсутствие универсального инструмента вторичной профилактики ESUS связано с тем, что его этиология является гетерогенной и может включать в себя следующие причины [7–9]:

- эмбологенный источник в сердце (например, пароксизмальная ФП, предсердная кардиопатия (ПК), дисфункция левого желудочка);
- аорто-артериальная эмболия (атероматоз дуги аорты, нестенозирующие эмбологенные бляшки экстра- и интракраниальных артерий);
- парадоксальная эмболия;
- канцер-ассоциированная эмболия.

Таким образом, необходимо совершенствование подходов к диагностике конкретной причины ESUS с после-

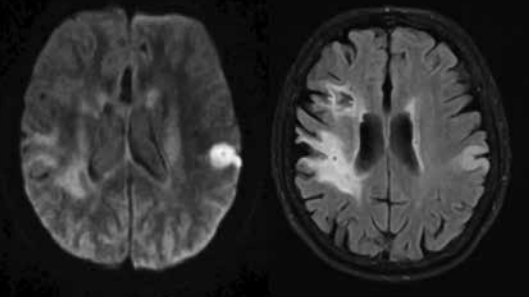
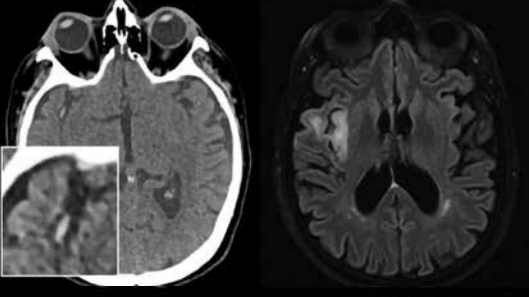
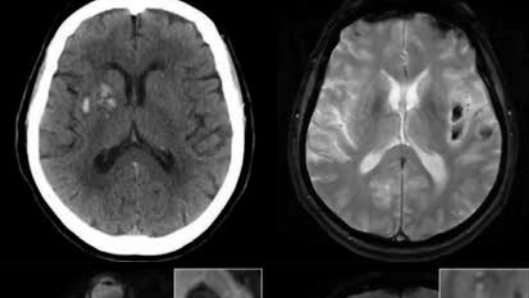
дующим использованием таргетной вторичной профилактики. Длительный кардиомониторинг при помощи петлевых регистраторов позволяет выявить ФП в течение 3 лет у 41% пациентов с ESUS, однако роль коротких (менее 30 сек) пароксизмов остается неизвестной, равно как и их связь с инсультом [9, 10]. В недавнем метаанализе 8 исследований пролонгированный кардиомониторинг оказался ассоциирован с более высокой частотой выявления ФП и назначения оральных антикоагулянтов, однако в сравнении с 3 наблюдательными исследованиями результаты 5 РКИ не подтвердили, что это позволяет снизить вероятность развития повторного инсульта [11]. В исследовании ASSERT у пациентов с имплантированными устройствами (электрокардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор) продемонстрировано, что при развитии ИИ лишь в 8% случаев эпизод ФП предшествовал сосудистой катастрофе хотя бы в течение ближайшего месяца, тогда как у 16% пациентов пароксизм ФП был зарегистрирован уже после инсульта [12]. С одной стороны, это может свидетельствовать о наличии у пациента альтернативной причины ИИ, с другой – о сложности патогенеза кардиальной эмболии. В настоящее время считается, что эмбологенный потенциал левого предсердия (ЛП) обусловлен не только ФП, а комплексом структурных, контрактильных и электрофизиологических изменений, определяемых как ПК (консенсус EHRA) [13]. Понимание различий эмбологенности ЛП может объяснить известный факт, что у молодых и в остальном здоровых пациентов ФП редко приводит к эмболиям, в то время как у пожилых пациентов с сопутствующей кардиоваскулярной патологией и структурными изменениями миокарда даже короткие пароксизмы обуславливают высокий риск развития ИИ. С практической точки зрения важно, что пролонгированный кардиомониторинг у пациентов с маркерами ПК более эффективен: 12-месячное наблюдение позволяет выявить ФП у каждого третьего пациента, причем в 9 из 10 случаев пароксизмы являются бессимптомными [14]. Таким образом, в настоящей статье мы поставили цель обсудить наиболее значимые и приемлемые в реальной практике маркеры ПК, алгоритмизированная оценка которых может помочь в выявлении ФП у пациентов с ESUS даже в рамках госпитального этапа.

КЛИНИЧЕСКИЕ И РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАРДИОЭМБОЛИИ

Клинические особенности кардиоэмболического ИИ включают: внезапное развитие неврологического дефицита с его максимальной выраженностью в дебюте; частое нарушение высших мозговых функций (афазия, неглект), а также полей зрения в сочетании с проводниковым дефицитом; развитие классических эмболических синдромов в вертебрально-базилярном бассейне – дорсолатеральный медулярный синдром Валленберга–Захарченко, синдром верхушки основной артерии (так, дистальная окклюзия основной артерии характерна для эмболии, в то время как проксимальная – для атеросклероза), а также наличие системных эмболий [15, 16].

Нейроангиовизуализационные признаки кардиоэмболического ИИ представлены в *табл. 1*. Не исключено, что клиническая и радиологическая картина ИИ на фоне ПК отличается от таковой при «классическом» кардиоэмболическом инсульте в силу различий тромбогенного потенциала ЛП и, следовательно, эмболического материала. В подтверждение этой гипотезы в исследовании J. Chen et al. 2021 г. пациенты с инсультом на фоне ПК имели меньшую тяжесть инсульта (1 против 4 баллов по NIHSS) и редкую частоту геморрагической трансформации (0 против 13%) по сравнению с ФП-ассоциированными ИИ [17]. В РКИ CRYSTAL AF не выявлено взаимосвязи между паттерном острого инфаркта мозга и вероятностью обнаружения ФП при инвазивном кардиомониторинге (ИКМ) [18]. С другой стороны,

● **Таблица 1.** Нейроангиовизуализационные признаки кардиоэмболического ишемического инсульта
● **Table 1.** Neuroangiоimaging signs of cardioembolic ischemic stroke

Признак	Обоснование	Пример
Вовлечение различных артериальных бассейнов (в т. ч. с развитием двусторонних инфарктов)	Фрагментация эбола из левого предсердия с пассажем в различные бассейны Примечание: - К другим причинам двусторонних инфарктов относятся: васкулит, ЦВТ, коагулопатия (например, при раке). - Ложное представление о кардиоартериальном источнике эмболии может быть при особенностях анатомии – передняя или задняя трифуркация, при которых атеротромботический ИИ может привести к инфаркту в бассейне контралатеральной ПМА или ипсилатеральной ЗМА соответственно	
Вовлечение коры островка	Островок напрямую кровоснабжается проксимальными отделами двух М2 сегментов СМА, где они отходят от основного ствола под прямым углом. Эта особенность предполагает к тому, что эмбол окклюзирует зону перехода М1 в М2. Островок чувствителен к ишемии, т. к. лишен пияльного коллатерального кровотока от ПМА и ЗМА	
Геморрагическая трансформация инфаркта на первичных томограммах	Повышенная частота ГТ связана с миграцией эмбола от проксимального отдела М1 до дистального с развитием реперфузионного повреждения в бассейне лентикулостриарных ветвей. Также реперфузионному повреждению могут способствовать корковые коллатерали	
Susceptibility Vessel Sign (симптом «черной артерии»)	«Красные» (богатые эритроцитами) тромбоэмболы, характерные для кардиоэмболии при ФП, могут быть идентифицированы на МРТ-T2* за счет наличия в них деоксигенированных компонентов гемоглобина	

ГТ – геморрагическая трансформация, ЗМА – задняя мозговая артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ЦВТ – церебральный венозный тромбоз.

в метаанализе исследований особенности МРТ-паттерна кардиоэмболического подтипа ИИ (двухсторонние очаги, поражение нескольких бассейнов и большой размер инфаркта) оказались актуальными и для предположительно кардиоэмболического варианта ESUS [19].

КОНЦЕПЦИЯ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОПАТИИ

Термин «ПК» (atrial cardiopathy/cardiomyopathy) был предложен в 1972 г., однако научный интерес к данной проблеме начал возрастать с 2015–2016 гг. [20]. Концепция ПК заключается в том, что под воздействием различных этиологических факторов происходит развитие электрической и/или механической дисфункции предсердий, прогрессирование фиброза миокарда, что определяет формирование предсердной эктопической активности от экстрасистолии до клинической ФП и повышенный риск тромбообразования, в т. ч. и на начальных этапах патологического процесса. Прогрессирование ПК с развитием ФП замыкает порочный круг структурно-функционального патологического ремоделирования и делает максимальным риск развития инсульта [21].

Факторы риска наличия ПК идентичны таковым при ФП и включают ишемическую болезнь сердца, ожирение, хроническую сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, хроническую болезнь почек, сахарный диабет, синдром обструктивного апноэ сна, возраст и генетическую предрасположенность [22].

Признаки ПК можно разделить на 3 группы: электрофизиологические (электрокардиографические), анатомические (эхокардиографические) и биохимические.

ЭКГ-маркеры. Стандартная десятисекундная запись ЭКГ потенциально может предоставить важную информацию о структуре ЛП и его электрофизиологическом статусе. Нормальная синоатриальная проводимость, начинающаяся в правом предсердии и распространяющаяся в ЛП по пучку Бахмана, представлена зубцом Р на поверхностной ЭКГ. Таким образом, изменение зубца Р может отражать патологию предсердий, классическим примером чего является Р-mitrale при митральном стенозе и гипертрофии ЛП.

О наличии ПК при анализе рутинной ЭКГ может свидетельствовать высокий показатель *конечной части зубца Р в отведении V1* (P-wave terminal force, PTFV1), который отражает патофизиологические процессы ремоделирования ЛП, включающие в себя дилатацию предсердия, фиброз, гипертрофию миоцитов и повышенное давление наполнения. PTFV1 определяется как произведение амплитуды (μV) и продолжительности (мс) отрицательной составляющей зубца Р (только при негативной или двухфазной форме Р). Показатель является маркером ПК при значении $> 5\,000\,\mu\text{V} \times \text{мс}$. Согласно исследованию T.Y.W. Li et al. 2021 г., у пациентов с ESUS повышенное значение PTFV1 связано с выявлением ФП при помощи петлевого регистратора ЭКГ [23]. В исследовании NOMAS 2015 г. продемонстрирована ассоциация PTFV1 с ESUS или кардиоэмболическим ИИ (даже при отсутствии ФП) [24].

При оценке зубца Р в нижних отведениях (II, III, aVF) можно выявить признаки *межпредсердной блокады* – замедление проведения электрического импульса по пучку Бахмана на фоне фиброза ЛП. В упрощенном варианте выделяют частичную межпредсердную блокаду (расширение зубца Р более 120 мс без изменения его морфологии) и далекозашедшую – расширение зубца Р более 120 мс с изменением его морфологии (двухфазный Р с отрицательной частью, связанной с ретроградным возбуждением левого предсердия). Далекозашедшая межпредсердная блокада (ДЗМПБ) имеется у 6,7–23,3% пациентов с ESUS, она является предиктором рецидива инсульта (ОР 10,9) и выявления ФП на повторных 24-часовых ХМ-ЭКГ (ОР 7,5) [25, 26].

Наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ) на рутинной ЭКГ, которая наблюдается у каждого четвертого пациента с ESUS, отражает повышенную эктопическую активность ЛП и также является маркером ПК. В исследовании AF-ESUS обнаружение НЖЭ на стандартной ЭКГ повышало вероятность выявления ФП в 1,8–3,2 раза в зависимости от количества экстрасистол [27].

ХМ-ЭКГ-маркеры. Самым доступным инструментом пролонгированной оценки ЭКГ в РФ остается 24-часовое холтеровское мониторирование (ХМ-ЭКГ), однако вероятность выявления ФП является низкой и составляет всего 1,4–3,2% [28, 29]. Выявленные при рутинном ХМ-ЭКГ частые НЖЭ повышают вероятность ФП у пациентов с ESUS. Так, в исследовании EMBRACE количество предсердных экстрасистол у пациентов с криптогенным ИИ было предиктором выявления ФП. При 30-дневном амбулаторном неинвазивном мониторинге при частоте < 100 НЖЭ/сут вероятность ФП составила $< 9\%$, при частоте ≥ 500 НЖЭ/сут – 25–40% [30]. Согласно позиции AF-SCREEN International Collaboration, количество НЖЭ ≥ 480 на 24-часовом ХМ-ЭКГ является маркером ПК и поводом к расширенному мониторингу ЭКГ [31].

Пароксизмы наджелудочковой тахикардии (НЖТ) ≥ 20 комплексов (длительностью < 30 сек) на ХМ-ЭКГ также рассматриваются в качестве признака ПК и повышают вероятность ФП. Так, в исследовании S. Poli et al. 2016 г. наличие эпизодов НЖТ и дилатация предсердия (диаметр > 45 мм) у пациентов с ESUS служили предикторами пароксизмальной ФП, которая была выявлена в течение года у каждого третьего пациента [32]. Пример электрокардиографических признаков ПК представлен на рис. 1.

В диагностике субклинической ФП у пациентов с ESUS в настоящее время имплантируемые устройства для записи ЭКГ имеют доказанное преимущество и при наличии финансовой возможности ИКМ предпочтителен у данной категории пациентов, что регламентировано экспертным документом ESO-2022 [33–36].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент, 64 года, перенес ESUS в бассейне левой средней мозговой артерии. На ЭКГ (рис. 1А) выявлены признаки ДЗМПБ (в III отведении расширение зубца Р до 146 мс, двухфазная форма с отрицательной частью;

● **Рисунок 1.** Пример электрокардиографических признаков предсердной кардиопатии

● **Figure 1.** Example of electrocardiographic signs of atrial cardiopathy



красная стрелка), увеличение показателя PTFV1 до 5500 (синяя стрелка). По данным ТТ-ЭхоКГ – дилатация ЛП (индекс объема ЛП 45,3 мл/м², рис. 1Б). Выполнено ХМ-ЭКГ – частая предсердная экстрасистолия (520 НЖЭ/сут), 3 коротких пароксизма НЖТ (один из них представлен на рис. 1В, зеленая стрелка).

Эхокардиографические маркеры.

Наиболее простым маркером ПК является дилатация ЛП, определяемая по наличию одного и более показателей трансторакальной эхокардиографии (ТТ-ЭхоКГ), таких как [31, 37]:

- диаметр ЛП > 40 мм (определяется как передне-задний размер ЛП в парастеральной позиции);
- индекс диаметра ЛП (ИДЛП) ≥ 3 см/м² (определяется как диаметр ЛП, индексированный на площадь поверхности тела пациента);
- индекс объема ЛП (ИОЛП) > 34 мл/м² (определяется как объем ЛП, индексированный на площадь поверхности тела пациента).

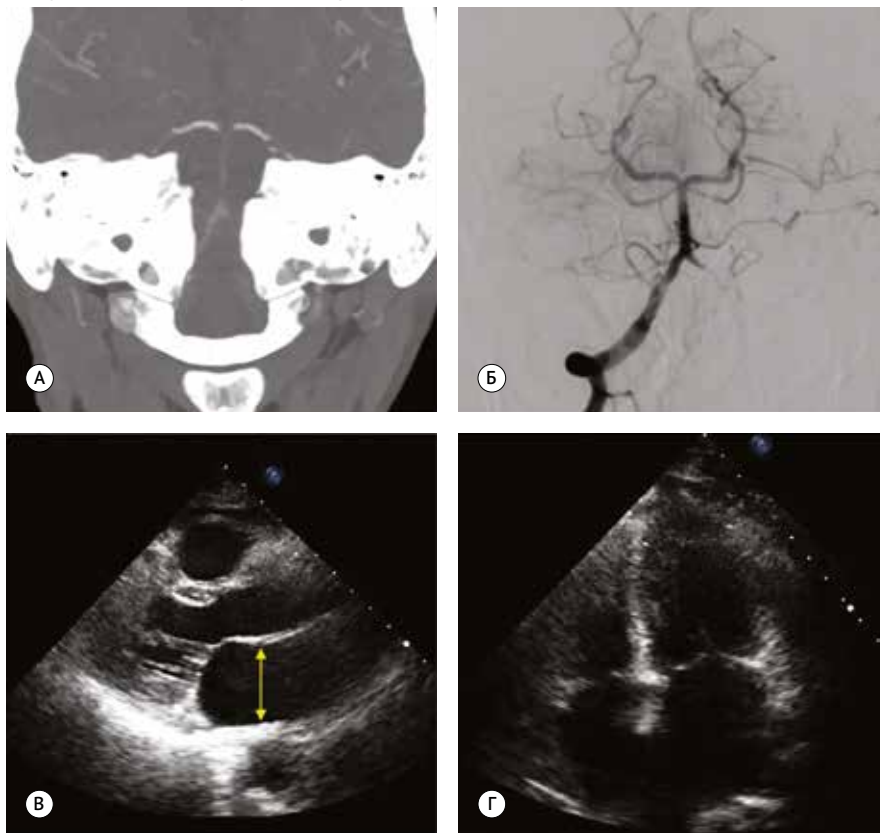
По данным J. Chen et al. 2021 г., диаметр ЛП > 46 мм чаще наблюдался при ESUS, чем в группе атеротромботического и лакунарного инсульта (5,3% против 1,4%) [17]. В исследовании NOMAS продемонстрировано, что дилатация ЛП predisposes к более высокому риску повторного кардиоэмболического ИИ или ESUS (ОР 2,83) [38]. В субанализе исследования NAVIGATE ESUS

в подгруппе пациентов с диаметром ЛП > 46 мм назначение ривароксабана привело к снижению риска ИИ на 74% по сравнению с антитромбоцитарной терапией [39]. По данным K. Perlepe et al. 2020 г., наилучшей прогностической ценностью в отношении выявления ФП после ESUS является пороговое значение диаметра ЛП в 40 мм [40]. Неоспоримым плюсом определения дилатации ЛП по его диаметру является простота метода, однако асимметричное расширение предсердия может привести к недостоверной оценке. По данным Tan B.Y.Q. et al. 2020 г., ИОЛП, свидетельствующий о его дилатации в любых направлениях, является лучшим маркером ПК [37]. В исследовании K. Jordan et al. 2019 г. продемонстрировано наличие независимой связи ИОЛП с обнаружением ФП после ESUS [41]. По данным H. Kamel et al. 2019 г., значения данного индекса в группе ESUS существенно превышали таковые в группе некардиоэмболического ИИ [42]. Пример эхокардиографических признаков ПК представлен на рис. 2.

Помимо оценки структурных показателей ЛП, интерес представляет диагностическая значимость эхокардиографических маркеров, отражающих его функциональную активность, – фракция опорожнения и индекс функции. По нашим данным, снижение фракции опорожнения ЛП с пороговым значением 51,8% представляется наиболее перспективным маркером, который можно использовать для дифференциации кардиоэмболического и атеротромботического ИИ среди пациентов с ESUS [43].

● **Рисунок 2.** Эхокардиографические признаки предсердной кардиопатии

● **Figure 2.** Echocardiographic signs of atrial cardiopathy



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка, 61 год, перенесла ишемический инсульт в результате базилярной окклюзии (КТ-ангиография на рис. 2А). Выполнена механическая тромбэктомия с полным восстановлением кровотока (mTICI 3), атеросклеротических стенозов не выявлено (рис. 2Б). По данным ТТ-ЭхоКГ диаметр ЛП 3 см (рис. 2В), однако ИОЛП составил 45,3 мл/м², что свидетельствует о дилатации ЛП (рис. 2Г). Пациентке был имплантирован двухкамерный ЭКС (после диагностики синдрома слабости синусового узла), последующее тестирование которого выявило пароксизмальную форму ФП.

Расширенные методы кардиовизуализации. К дополнительным методам кардиовизуализации относятся чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ), КТ и МРТ сердца. По данным ЧП-ЭхоКГ возможно дополнительно оценить ушко ЛП на предмет скорости кровотока, верификации спонтанного эхоконтрастирования и тромба. Наличие феномена спонтанного эхоконтрастирования, отражающего два из трех компонентов триады Вирхова (стаз крови и гиперкоагуляция за счет агрегации эритроцитов), повышает вероятность ФП. Так, согласно данным регистра CHALLENGE ESUS/CS, который включал пациентов с ESUS, прошедших ЧП-ЭхоКГ, феномен спонтанного эхоконтрастирования является предиктором выявления ФП в ранние сроки после ИИ (ОШ 5,91) [44]. Снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия < 20 см/с, приводящее к стазу крови, повышает риск тромбообразования с последующей кардиоэмболией у пациентов с ФП (результаты исследования SPAF-III) [45]. Соответственно, при выявлении подобных изменений при ESUS возможно предполагать наличие ПК и скрытой ФП.

Проведение КТ сердца позволяет оценить дилатацию ЛП, наличие тромбоза ушка, а также его морфологию. У пациентов с ФП продемонстрировано, что форма ушка, отличная от «куриного крылышка» («ветряной носок», «кактус» и «цветная капуста»), является фактором риска кардиоэмболии, что обусловлено повышенной трабекулярностью, увеличением количества долей и снижением скорости опорожнения [46, 47]. В исследовании S. Yaghi et al. 2020 г. показано, что морфология ушка высокого риска ассоциируется не только с ФП (ОШ 5,4), но и с ESUS (ОШ 2,8) [48]. По данным P. Parra-Díaz et al. 2021 г., пациенты с «эмбологенной» морфологией ушка чаще имеют дилатацию ЛП как признак ПК [49]. В исследовании D.S. Gwak et al. 2021 г. форма ушка, отличная от «куриного крылышка» у пациентов с ESUS и ПК, была предиктором рецидива ИИ, что подтверждает высокую клиническую значимость измененной геометрии полости предсердия [47]. Следует отметить, что форму ушка ЛП возможно оценить не только на основании малодоступной в клинической практике КТ сердца, но и по данным КТ-ангиографии церебральных артерий (рутинно выполняемой при поступлении пациентам с острым инсультом), осуществив расширение зоны сканирования. Данный прием, однако, не позволяет достоверно оценить наличие тромбоза

ушка, т. к. выполняется без фазы отсроченного контрастирования. При проведении МРТ сердца перспективным методом диагностики ПК выступает оценка фиброза ЛП. Так, в исследовании K. Tandon et al. 2019 г. продемонстрирована аналогичная степень фиброза предсердия у пациентов с ESUS и ФП [50].

Сывороточные маркеры. В ответ на растяжение миокарда при систолической дисфункции левого желудочка, структурных заболеваниях с его перегрузкой, а также при ФП происходит повышение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP). Значение данного показателя > 250 пг/мл, частично отражающее дисфункцию предсердных кардиомиоцитов, рассматривается рядом авторов как возможный критерий ПК [51, 52]. Так, в исследовании WARSS уровень NT-proBNP > 250 пг/мл приводил к удвоению риска ИИ [53]. У пациентов с повышенным уровнем натрийуретического пептида чаще выявляется ФП. В исследовании Find-AF у пациентов с ИИ и значением NT-ProBNP > 240 пг/мл частота регистрации ФП при 7-дневном ХМ-ЭКГ составила 17,9% (по сравнению с 7,4% в группе с более низким уровнем NT-proBNP) [54]. При анализе данных RE-SPECT ESUS повышение NT-proBNP также было ассоциировано с выявлением ФП (ОР 1,74) [55]. Эксперты AF-SCREEN International Collaboration предлагают более высокий пороговый уровень натрийуретического пептида (400 пг/мл) как предиктор выявления ФП после ИИ [31].

К недостаткам данного сывороточного биомаркера относится то, что он в большей степени отражает систолическую дисфункцию левого желудочка, в связи с чем имеет вспомогательный характер в верификации ПК [43, 56]. К более чувствительным и перспективным в отношении ранней диагностики дисфункции предсердий сывороточным маркерам относятся среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP), тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1) и растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), изучение которых продолжается [57–59].

Сводные данные по наиболее прикладным и доступным маркерам ПК суммированы в табл. 2.

● **Таблица 2.** Основные признаки предсердной кардиопатии
● **Table 2.** Main signs of atrial cardiopathy

Метод исследования	Маркер предсердной кардиопатии
ЭКГ	• PTFV1 > 5000 μV x мс • НЖЭ • ДЗМПБ
ХМ-ЭКГ	• Частая НЖЭ ($\geq$ 480 в сутки) • Пароксизмы НЖТ $\geq$ 20 комплексов (длительность <30 с)
ТТ-ЭхоКГ	• Диаметр ЛП > 40 мм • ИДЛП $\geq$ 3 см/м² • ИОЛП ЛП > 34 мл/м²
ЧП-ЭхоКГ	• Феномен спонтанного эхоконтрастирования • Скорость кровотока в ушке ЛП < 20 см/с
Биомаркеры	• NT-proBNP > 250 пг/мл

ШКАЛЫ РИСКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ

Другим подходом для выявления пациентов с высоким риском ФП является использование шкал риска – AF-ESUS и C2HEST. В шкале AF-ESUS используются такие маркеры ПК, как диаметр ЛП > 40 мм (2 балла) и наличие НЖЭ на ЭКГ (1 балл), среди других факторов – возраст (3 балла при возрасте ≥ 60 лет), артериальная гипертензия (2 балла), гипертрофия левого желудочка (-1 балл) и фракция выброса левого желудочка (-3 балла при фракции < 35%), локализация инфаркта (-2 балла при подкорковом инфаркте) и наличие субстенотических бляшек (-3 балла). При показателе шкалы > 0 баллов ФП выявляется впервые у каждого четвертого пациента, при ≤ 0 баллов – у 1,97% [60]. Шкала C2HEST учитывает ишемическую болезнь сердца (1 балл), хроническую обструктивную болезнь легких (1 балл), артериальную гипертензию (1 балл), возраст ≥ 75 лет (2 балла), систолическую сердечную недостаточность (2 балла), тиреотоксикоз (1 балл). У пациентов с ИИ и 2–3 баллами риск выявления ФП является умеренным (ОР 2,29), при ≥ 4 баллов – высоким (ОР 4,97) [61]. Имеются данные о значении шкалы CHA2DS2-VASc в выявлении ФП у пациентов с синусовым ритмом. Так, результат шкалы CHA2DS2-VASc ≥ 4 баллов может рассматриваться как предиктор развития первого криптогенного инсульта у пациентов, регулярно получающих терапию антитромбоцитарными препаратами [62]. Установлено, что в доинсультном периоде результат CHA2DS2-VASc ≥ 2 баллов у пациентов с ESUS ассоциирован с выявлением ФП при пролонгированном ИКМ [63], более того, пациенты с ESUS и результатом CHA2DS2-VASc > 1 балла для мужчин и > 2 баллов для женщин имеют трехкратно более высокий риск рецидива ИИ или ТИА в сравнении с пациентами с 0 баллов [64].

ВОЗМОЖНОСТИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

В РКИ NAVIGATE-ESUS и RE-SPECT ESUS не доказано, что ПОАК (ривароксабан, дабигатран соответственно) превосходят ацетилсалициловую кислоту в снижении риска повторного ИИ при ESUS, при этом в NAVIGATE-ESUS назначение антикоагулянта сопровождалось более высокой частотой больших и внутримозговых кровоизлияний [5, 6]. В досрочно остановленном исследовании ATTICUS, на наш взгляд, не получилось ответить на вопрос об эффективности ПОАК у пациентов с ESUS в силу методологических особенностей: пациенты с выявленной при ИКМ ФП переводились в группу апиксабана¹ (результат представлен на ESOC-2022). Эти исследования подтвердили параллельно растущие данные о гетерогенности ESUS и невозможности реализации универсального профилактического подхода. Несмотря на негативные результаты вышеуказанных исследований, возможно предположить, что пациенты с ESUS в ряде случаев получают пользу от назначения

ПОАК, однако целевая группа для данного вида антитромботической терапии должна быть определена с использованием доступных в клинической практике критериев, рассмотренных выше. С патогенетической точки зрения антикоагулянтная терапия может быть оправдана для пациентов с верифицированной ПК [9]. Так, в подгрупповом анализе РКИ NAVIGATE продемонстрировано, что у пациентов с ESUS, имеющих умеренное или выраженное увеличение ЛП (диаметр > 46 мм), применение ривароксабана по сравнению с ацетилсалициловой кислотой ассоциировано со значительным (на 74%) снижением риска повторного инсульта (1,7% в год против 6,5% в год), что сопоставимо с эффективностью ПОАК при ФП [39]. В исследовании WARSS в группе пациентов с NT-proBNP ≥ 750 пг/мл продемонстрированы преимущества варфарина над антитромбоцитарной терапией в виде снижения риска ИИ и смерти на 70% [53]. В недавнем небольшом ретроспективном исследовании показано, что назначение антикоагулянта в подгруппе пациентов с отклонением маркеров коагуляции и гемостаза или выраженным увеличением ЛП (ИОЛП ≥ 40 см/м²) ассоциировано со снижением частоты повторного инсульта в сравнении с антитромбоцитарной терапией – 14% против 3% в течение года без повышения риска внутримозговых кровоизлияний [65]. Однако следует отметить, что атриомегалия имела место лишь у каждого десятого пациента, тогда как ведущим поводом к назначению антикоагулянтной терапии служило наличие маркеров гиперкоагуляции. В настоящее время в РКИ ARCADIA проводится оценка гипотезы, согласно которой апиксабан превосходит ацетилсалициловую кислоту в профилактике повторного инсульта у пациентов с ESUS и ПК, устанавливаемой при наличии ≥ 1 из следующих маркеров: PTFV1 > 5000 μV x мс, сывороточный уровень NT-proBNP > 250 пг/мл и ИДЛП ≥ 3 см/м² по ЭхоКГ [52]. Персональное мнение авторов по возможности назначения антикоагулянтной терапии пациентам с ESUS и ПК представлено в алгоритме на *рис. 3*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПК и скрытая ФП являются важными причинами ESUS, своевременное выявление которых может радикально изменить направление вторичной антитромботической профилактики. Пролонгированный мониторинг ЭКГ остается золотым стандартом в выявлении ФП у пациентов с ESUS, однако сохраняет статус малодоступного метода в нашей стране. Концепция ПК с точки зрения рутинной практики предоставляет набор конкретных маркеров, алгоритмизированный поиск которых должен быть реализован уже в первые недели инсульта. Наиболее применимыми в ежедневной работе признаками ПК, на наш взгляд, служат данные ЭКГ (PTFV1 > 5000 μV x мс, НЖЭ, ДЗМПБ), 24-часового ХМ ЭКГ (≥ 480 НЖЭ в сутки, пароксизмы НЖТ ≥ 20 комплексов), трансторакальной (диаметр ЛП > 40 мм, индекс диаметра ЛП ≥ 3 см/м², индекс объема ЛП > 34 мл/м²)

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427126>.

Список литературы / References

1. Perera K.S., Vanassche T., Bosch J., Giruparajah M., Swaminathan B., Mattina K.R. et al. ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016;11(5):526–533. <https://doi.org/10.1177/1747493016641967>.
2. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B., Easton J.D., Granger C.B., O'Donnell M.J. et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429–438. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).
3. Hart R.G., Catanese L., Perera K.S., Ntaios G., Connolly S.J. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414>.
4. Boeckh-Behrens T., Kleine J.F., Zimmer C., Neff F., Scheipl F., Pelisek J. et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2016;47(7):1864–1871. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013105>.
5. Kasner S.E., Swaminathan B., Lavados P., Sharma M., Muir K., Veltkamp R. et al. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(12):1053–1060. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30319-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30319-3).
6. Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D., Granger C.B., Bernstein R.A., Uchiyama S. et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>.
7. Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(4):78–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>.
8. Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(4):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-78-87>.
9. Кулеш А.А., Демин Д.А., Белопасова А.В., Мехряков С.А., Виноградов О.И., Сыромятникова Л.И., Зеньков А.А. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(19):16–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-16-33>.
10. Кулеш А.А., Демин Д.А., Белопасова А.В., Мехряков С.А., Виноградов О.И., Сыромятникова Л.И., Зеньков А.А. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. *Медицинский совет*. 2021;(19):16–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-16-33>.
11. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(3):333–340. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.024>.
12. Kitsiou A., Rogalewski A., Kalyani M., Deelawar S., Tribunyan S., Greeve I. et al. Atrial Fibrillation in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source during 3 Years of Prolonged Monitoring with an Implantable Loop Recorder. *Thromb Haemost*. 2021;121(6):826–833. <https://doi.org/10.1055/a-1346-2899>.
13. Tsigoulis G., Triantafyllou S., Palaodimou L., Grory B.M., Dettoreos S., Köhrmann M. et al. Prolonged Cardiac Monitoring and Stroke Recurrence: A Meta-analysis. *Neurology*. 2022;98(19):e1942–e1952. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000020227>.
14. Brambatti M., Connolly S.J., Gold M.R., Morillo C.A., Capucci A., Muto C. et al. ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129(21):2094–2099. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825>.
15. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., Akar J., Cabrera J.A., Chen S.A. et al. EHRA/HRS/APHS/SOLACE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3–e40. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.028>.
16. Poli S., Dieder J., Härtig F., Götz N., Bauer A., Sachse T. et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke – a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):375–381. <https://doi.org/10.1111/ene.12843>.
17. Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):792–799. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.11.201153>.
18. Кулеш А.А., Демин Д.А., Виноградов О.И. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):792–799. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.11.201153>.
19. Finn C., Hung P., Patel P., Gupta A., Kamel H. Relationship Between Visceral Infarction and Ischemic Stroke Subtype. *Stroke*. 2018;49(3):727–729. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020035>.
20. Chen J., Gao F., Liu W. Atrial cardiopathy in embolic stroke of undetermined source. *Brain Behav*. 2021;11(6):e2160. <https://doi.org/10.1002/brb3.2160>.
21. Bernstein R.A., Di Lazzaro V., Rymer M.M., Passman R.S., Brachmann J., Morillo C.A. et al. Infarct Topography and Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: Results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(1–2):91–96. <https://doi.org/10.1159/000437018>.
22. Sharobeam A., Churilov L., Parsons M., Donnan G.A., Davis S.M., Yan B. Patterns of Infarction on MRI in Patients With Acute Ischemic Stroke and Cardio-Embolic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:606521. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.606521>.
23. Nagle R.E., Smith B., Williams D.O. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br Heart J*. 1972;34(2):205. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5007810>.
24. Kamel H., Okin P.M., Longstreth W.T.Jr., Elkind M.S., Soliman E.Z. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015;11(3):323–331. <https://doi.org/10.2217/fca.15.22>.
25. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
26. Li T.Y.W., Yeo L.L.L., Ho J.S.Y., Leow A.S., Chan M.Y., Dalakoti M. et al. Association of Electrocardiographic P-Wave Markers and Atrial Fibrillation in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(1):46–53. <https://doi.org/10.1159/000512179>.
27. Kamel H., Hunter M., Moon Y.P., Yaghi S., Cheung K., Di Tullio M.R. et al. Electrocardiographic Left Atrial Abnormality and Risk of Stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2015;46(11):3208–3212. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009989>.
28. Carrillo-Loza K., Baranchuk A., Serrano F., Hasse S., Espinosa Lira F., Soriano E., Arauz A. Advanced interatrial block predicts recurrence of embolic stroke of undetermined source. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;S2173-5808(21)00162-0. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2019.10.008>.
29. Mendieta G., Guasch E., Weir D., Aristizabal D., Escobar-Robledo L.A., Lull L. et al. Advanced interatrial block: A predictor of covert atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *J Electrocardiol*. 2020;29(4):104626. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.11.050>.
30. Ntaios G., Perlepe K., Lambrou D., Sirimarco G., Strambo D., Eskandari A. et al. Supraventricular Extrasystoles on Standard 12-lead Electrocardiogram Predict New Incident Atrial Fibrillation after Embolic Stroke of Undetermined Source: The AF-ESUS Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(4):104626. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104626>.
31. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S., Di Lazzaro V., Bernstein R.A., Morillo C.A. et al. CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478–2486. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>.
32. Gladstone D.J., Spring M., Dorian P., Panzov V., Thorpe K.E., Hall J. et al. EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2467–2477. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311376>.
33. Gladstone D.J., Dorian P., Spring M., Panzov V., Mamdani M., Healey J.S., Thorpe K.E. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke*. 2015;46(4):936–941. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008714>.
34. Schnabel R.B., Haessler K.G., Healey J.S., Freedman B., Boriani G., Brachmann J. et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019;140(22):1834–1850. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267>.
35. Poli S., Dieder J., Härtig F., Götz N., Bauer A., Sachse T. et al. Insertable cardiac monitors after cryptogenic stroke – a risk factor based approach to enhance the detection rate for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):375–381. <https://doi.org/10.1111/ene.12843>.
36. Tsigoulis G., Katsanos A.H., Grory B.M., Köhrmann M., Ricci B.A., Tsioufis K. et al. Prolonged Cardiac Rhythm Monitoring and Secondary Stroke Prevention in Patients With Cryptogenic Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2019;50(8):2175–2180. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025169>.
37. Svendsen J.H., Diederichsen S.Z., Højberg S., Krieger D.W., Graff C., Kronborg C. et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10310):1507–1516. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01698-6).
38. Thijs V., Witte K.K., Guarnieri C., Makino K., Tilden D., Gillespie J., Huynh M. Cost-effectiveness of insertable cardiac monitors for diagnosis of atrial fibrillation in cryptogenic stroke in Australia. *J Arrhythm*. 2021;37(4):1077–1085. <https://doi.org/10.1002/joa3.12586>.
39. Rubiera M., Aires A., Antonenko K., Lémeret S., Nolte C.H., Putaala J. et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack of undetermined origin. *Eur Stroke J*. 2022;7(3):VI. <https://doi.org/10.1177/23969873221099478>.
40. Tan B.Y.Q., Ho J.S.Y., Sia C.H., Boi Y., Foo A.S.M., Dalakoti M. et al. Left Atrial Volume Index Predicts New-Onset Atrial Fibrillation and Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(3):285–291. <https://doi.org/10.1159/000508211>.
41. Yaghi S., Moon Y.P., Mora-McLaughlin C., Willey J.Z., Cheung K., Di Tullio M.R. et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2015;46(6):1488–1493. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008711>.
42. Healey J.S., Gladstone D.J., Swaminathan B., Eckstein J., Mundl H., Epstein A.E. et al. Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With

- Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):764–773. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0617>.
40. Perlepe K., Sirimarco G., Strambo D., Eskandari A., Karagkiozi E., Vemmou A. et al. Left atrial diameter thresholds and new incident atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Eur J Intern Med.* 2020;75:30–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.002>.
 41. Jordan K., Yaghi S., Poppas A., Chang A.D., Mac Grory B., Cutting S. et al. Left Atrial Volume Index Is Associated With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation Detection After Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2019;50(8):1997–2001. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025384>.
 42. Kamel H., Okin P.M., Merkler A.E., Navi B.B., Campion T.R., Devereux R.B. et al. Relationship between left atrial volume and ischemic stroke subtype. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(8):1480–1486. <https://doi.org/10.1002/acn3.50841>.
 43. Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Собянин К.В. Биомаркеры предсердной кардиопатии у пациентов с разными патогенетическими подтипами ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;(6):33–41. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-33-41>.
 43. Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Sobyenin K.V. Biomarkers of atrial cardiopathy in patients with different pathogenetic subtypes of ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;(6):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-33-41>.
 44. Doijiri R., Ueno Y., Kikuno M., Shimizu T., Tateishi Y., Kuriki A. et al. Different aspects of early and late development of atrial fibrillation during hospitalization in cryptogenic stroke. *Sci Rep.* 2021;11(1):7127. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86620-5>.
 45. Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G., Zabalgoitia M., Asinger R.W., Safford R., Halperin J.L. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(12):1080–1087. [https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(99\)70105-7](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(99)70105-7).
 46. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., Mohanty P., Salvetti I., Gili S. et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(6):531–538. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>.
 47. Gwak D.S., Choi W., Kim Y.W., Kim Y.S., Hwang Y.H. Impact of Left Atrial Appendage Morphology on Recurrence in Embolic Stroke of Undetermined Source and Atrial Cardiopathy. *Front Neurol.* 2021;12:679320. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.679320>.
 48. Yaghi S., Chang A.D., Akiki R., Collins S., Novack T., Hemendinger M. et al. The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple classification system: A proof of concept study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020;14(1):27–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.04.005>.
 49. Parra-Díaz P., Salido-Tahoces L., Pardo-Sanz A., Beltrán-Corbellini Á., Rodríguez-Jorge F., Chico-García J.L. et al. Malignant Left Atrial Appendage Morphology: Current Classification vs H-L System. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(3):105570. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105570>.
 50. Tandon K., Tirschwell D., Longstreth W.T.Jr., Smith B., Akoum N. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation. *Neurology.* 2019;93(4):e381–e387. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007827>.
 51. Zhao J., Zhang Y., Yuan F., Song C., Jiang Y., Gao Q. et al. Diagnostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide for nonvalvular atrial fibrillation in acute ischemic stroke patients: A retrospective multicenter case-control study. *J Neurol Sci.* 2020;414:116822. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116822>.
 52. Kamel H., Longstreth W.T.Jr., Tirschwell D.L., Kronmal R.A., Broderick J.P., Palesch Y.Y. et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke.* 2019;14(2):207–214. <https://doi.org/10.1177/1747493018799981>.
 53. Longstreth W.T.Jr., Kronmal R.A., Thompson J.L., Christenson R.H., Levine S.R., Gross R. et al. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke.* 2013;44(3):714–719. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.675942>.
 54. Wachter R., Lahno R., Haase B., Weber-Krüger M., Seegers J., Edelmann F. et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia – the Find-AF study. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e34351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034351>.
 55. Bahit M.C., Sacco R.L., Easton J.D., Meyerhoff J., Cronin L., Kleiner E. et al. RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Predictors of Atrial Fibrillation Development in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source: An Analysis of the RE-SPECT ESUS Trial. *Circulation.* 2021;144(22):1738–1746. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055176>.
 56. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., Maisel A., Cleland J.G.F., Kozhuharov N. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715–731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>.
 57. Schweizer J., Arnold M., König I.R., Bivic A., Westphal L.P., Schütz V. et al. Measurement of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide to Discover Atrial Fibrillation in Patients With Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(14):1369–1381. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.042>.
 58. Полянская Е.А., Веклич Н.А., Козиолова Н.А. Новые диагностические критерии предсердной кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа и фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал.* 2021;(3):43–59. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4359>.
 58. Polyanskaya E.A., Veklich N.A., Koziovalova N.A. New diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;(3):43–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4359>.
 59. Полянская Е.А., Козиолова Н.А. Поиск дополнительных диагностических критериев предсердной кардиомиопатии у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал.* 2021;(1):42–58. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4258>.
 59. Polyanskaya E.A., Koziovalova N.A. Search for additional diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with isolated atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;(1):42–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4258>.
 60. Ntaios G., Perlepe K., Lambrou D., Sirimarco G., Strambo D., Eskandari A. et al. Identification of patients with embolic stroke of undetermined source and low risk of new incident atrial fibrillation: The AF-ESUS score. *Int J Stroke.* 2021;16(1):29–38. <https://doi.org/10.1177/1747493020925281>.
 61. Li Y.G., Bisson A., Bodin A., Herbert J., Grammatico-Guillon L., Joung B. et al. C2 HEST Score and Prediction of Incident Atrial Fibrillation in Poststroke Patients: A French Nationwide Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(13):e012546. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012546>.
 62. Ekizoglu E., Atmaca M.M., Cinar-Balciglu C., Yesilot N., Coban O. CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores Can Guide the Evaluation of Cryptogenic Ischemic Stroke. *Neurol India.* 2021;69(6):1716–1721. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.333477>.
 63. Victor C.U., Carolina P.E., Jorge T.R., Joaquín C.R., Manuel S.G., Marta C.M. et al. Incidence and Predictive Factors of Hidden Atrial Fibrillation Detected by Implantable Loop Recorder After an Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Atr Fibrillation.* 2018;11(3):2078. <https://doi.org/10.4022/jafib.2078>.
 64. Ntaios G., Vemmos K., Lip G.Y., Koroboki E., Manios E., Vemmou A. et al. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2016;47(9):2278–2285. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013713>.
 65. Patel K., Mikhael E., Liu M., Rangaraju S., Ellis D., Duncan A. et al. Anticoagulation Therapy Reduces Recurrent Stroke in Embolic Stroke of Undetermined Source Patients With Elevated Coagulation Markers or Severe Left Atrial Enlargement. *Front Neurol.* 2021;12:695378. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.695378>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кулеш А.А., Демин Д.А.

Написание текста – Демин Д.А., Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Климчук Д.О., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И., Чазов С.А.

Обзор литературы – Демин Д.А., Кулеш А.А., Янишевский С.Н., Климчук Д.О., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Виноградов О.И., Чазов С.А.

Перевод на английский язык – Кулеш А.А., Чазов С.А.

Редактирование – Кулеш А.А., Чазов С.А.

Утверждение окончательного варианта статьи – Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И.

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksey A. Kulesh, Dmitry A. Demin

Study concept and design – Dmitry A. Demin, Aleksey A. Kulesh, Stanislav N. Yanishevskiy, Denis O. Klimchuk, Sergey A. Mekhryakov,

Lyudmila I. Syromyatnikova, Oleg I. Vinogradov, Stanislav A. Chazov

Literature review – Dmitry A. Demin, Aleksey A. Kulesh, Stanislav N. Yanishevskiy, Denis O. Klimchuk, Sergey A. Mekhryakov, Lyudmila I. Syromyatnikova, Oleg I. Vinogradov, Stanislav A. Chazov
Translation into English – Aleksey A. Kulesh, Stanislav A. Chazov
Editing – Aleksey A. Kulesh, Stanislav A. Chazov
Approval of the final version of the article – Aleksey A. Kulesh, Lyudmila I. Syromyatnikova

Информация об авторах:

Демин Дмитрий Алексеевич, врач-невролог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роша, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>; demin2404@mail.ru

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петropавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; aleksey.kulesh@gmail.com

Янишевский Станислав Николаевич, д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии и психиатрии, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; stasya71@yandex.ru

Климчук Денис Олегович, врач-кардиолог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роша, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-1848-216X>; cheguevaralives@rambler.ru

Мехряков Сергей Александрович, врач ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница №4; 614107, Россия, Пермь, ул. КИМ, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>; heartolog@gmail.com

Сыромятникова Людмила Илариовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней №1, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петropавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>; ilariyevna@gmail.com

Виноградов Олег Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>; olvinog1975@gmail.com

Чазов Станислав Александрович, ординатор кафедры неврологии и медицинской генетики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петropавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0001-5239-744X>; schazov97@gmail.com

Information about the authors:

Dmitry A. Demin, Neurologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>; demin2404@mail.ru

Aleksey A. Kulesh, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; aleksey.kulesh@gmail.com

Stanislav N. Yanishevskiy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Chief Researcher of the Research Laboratory of Technologies for Predicting the Risk of Cardiovascular Complications of the World-class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; stasya71@yandex.ru

Denis O. Klimchuk, Cardiologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1848-216X>; cheguevaralives@rambler.ru

Sergey A. Mekhryakov, Ultrasound Diagnostics Doctor, City Clinical Hospital No. 4; 2, KIM St., Perm, 614107, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5679-4100>; heartolog@gmail.com

Lyudmila I. Syromyatnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 1, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>; ilariyevna@gmail.com

Oleg I. Vinogradov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology with the course of Neurosurgery of the Institute of Advanced Medical Training, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>; olvinog1975@gmail.com

Stanislav A. Chazov, Resident of the Department of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5239-744X>; schazov97@gmail.com

Комбинированное действие янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, рибофлавина при лечении хронической ишемии головного мозга

М.Ю. Максимова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

¹ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

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

Резюме

Введение. Хроническая ишемия головного мозга связана с образованием свободных радикалов и развитием окислительного стресса. Различные исследования показали, что антиоксидантные соединения могут нейтрализовать активные формы кислорода и свободные радикалы.

Цель. Оценить эффективность препарата Цитофлавин (МНН: инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) при лечении хронической ишемии мозга.

Материалы и методы. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования 50 пациентов в возрасте 61 ± 9 лет с хронической ишемией мозга (сосудистыми когнитивными нарушениями) на фоне артериальной гипертензии и/или атеросклероза были рандомизированы в группу Цитофлавина ($n = 32$) или группу плацебо ($n = 18$); 10,0 мл препарата или плацебо вводили капельно внутривенно в течение 10 дней. В период курса лечения исключалась терапия вазоактивными, ноотропными и психотропными препаратами. В дополнение к клинической оценке были выполнены нейропсихологическое тестирование когнитивных функций, регистрация когнитивных вызванных потенциалов (ВП) Р300 и исследование мозговой гемоперфузии с использованием метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по параметрам Fe^{2+} -индуцированной хемилуминесценции суммарной фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности.

Результаты. Отмечено преобладание хороших и отличных результатов лечения у больных, получавших Цитофлавин, по сравнению с плацебо (56% против 22%; $p = 0,036$). Психологическое обследование выявило более выраженную положительную динамику показателя общего времени выполнения тестов на фоне лечения Цитофлавином в сравнении с плацебо (972 ± 184 против $1\,251 \pm 449$ с; $p = 0,005$). В группе пациентов, получавших Цитофлавин, исследование ВП Р300 показало увеличение амплитуды пика Р300 (до лечения $5,2 \pm 1,2$ мВ, после лечения $7,2 \pm 2,1$ мВ; $p = 0,035$). Биохимической основой терапевтического действия Цитофлавина была его антиоксидантная активность: Цитофлавин повышал содержание эндогенных антиоксидантов (до лечения $46,8 \pm 16,1$ с, после лечения $62,4 \pm 13,6$ с, $p = 0,004$).

Выводы. Цитофлавин оказывает положительное влияние на основные симптомы у больных хронической ишемией головного мозга, повышает эндогенный антиоксидантный фон и обладает нейротрофическим действием.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, сосудистые когнитивные нарушения, окислительный стресс, нейропротекция, антиоксидантные соединения

Для цитирования: Максимова М.Ю. Комбинированное действие янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, рибофлавина при лечении хронической ишемии головного мозга. *Медицинский совет.* 2022;16(21):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-20-26>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combined effect of succinic acid, riboxin, nicotinamide, riboflavin for the treatment of chronic brain ischaemia

Marina Yu. Maksimova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>, ncnmaximova@mail.ru

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

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

Abstract

Introduction. Chronic brain ischaemia is associated with the generation of oxygen free radicals resulting in a condition of oxidative stress. Various studies have investigated that antioxidant compounds can neutralize reactive oxygen species and free radicals.

Aim. To evaluate effect of Cytoflavin (INN: inosine + nicotinamide + riboflavin + succinic acid) for the treatment of chronic brain ischaemia.

Material and methods. In a double-blind, placebo-controlled clinical study 50 patients aged 61 ± 9 years with chronic brain ischemia (vascular cognitive impairment), were randomized into Cytoflavin ($n = 32$) group or placebo ($n = 18$) group. The sealed envelopes system was used to randomize patients; 10.0 ml of the compound were infused by drops intravenously for 10-day period. During the course of treatment, therapy with vasoactive, nootropic and psychotropic drugs was excluded. In addition to

clinical evaluation were carried out a comprehensive neuropsychological testing of cognitive functions, registration of cognitive induced potentials (IP) P300 and study of cerebral hemoperfusion using single photon emission computed tomography. To assess the intensity of lipid peroxidation we estimated several kinetic parameters of ferrous iron-induced chemiluminescence.

Results. Prevalence of good and excellent results of treatment was registered in patients treated with Cytoflavin comparing with those placebo (56% vs. 22%; $p = 0.036$). Psychological examination showed more expressed positive dynamics of physical activity rate in treatment with the active preparation comparing with those placebo (972 ± 184 sec vs. $1\,251 \pm 449$ sec; $p = 0.005$). In the group of patients treated with Cytoflavin IP P300 showed the increase of P300 peak amplitude (before treatment 5.2 ± 1.2 mV, after treatment 7.2 ± 2.1 mV; $p = 0.035$). The biochemical basis of the therapeutic action of Cytoflavin was its antioxidant activity: Cytoflavin increased the endogenous antioxidant background (before treatment 46.8 ± 16.1 sec, after treatment 62.4 ± 13.6 sec, $p = 0.004$).

Conclusions. Cytoflavin produces positive effects on the main symptoms in patients with chronic brain ischaemia, increases endogenous antioxidant background and possesses certain neurotropic activity.

Keywords: chronic brain ischemia, vascular cognitive impairment, oxidative stress, neuroprotection, antioxidant compounds

For citation: Maksimova M.Yu. Combined effect of succinic acid, riboxin, nicotinamide, riboflavin for the treatment of chronic brain ischemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-20-26>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Большинство патологических процессов, в т. ч. гипоксия и ишемия, протекают на фоне повышенного содержания активных форм кислорода и усиления свободно-радикальных процессов – в условиях окислительного стресса [1, 2]. Первой мишенью окислительного стресса становятся amino- и сульфгидрильные группы белков клеточных мембран. Окисление белков приводит к нарушению их функций и утрате реакции на регуляторные сигналы [3]. Одновременно они вступают в химическое взаимодействие с углеводами, липидами и нуклеиновыми кислотами, которые также подвергаются окислительной модификации по цепному механизму [4–7].

Окислительный стресс наиболее опасен для нервной ткани, которая, как известно, выполняет уникальные функции [8].

Головной мозг потребляет большое (в пересчете на единицу массы тела) количество кислорода, причем даже кратковременное нарушение мозгового кровообращения приводит к существенным, часто необратимым изменениям метаболизма и функций нейронов. Во многом это определяется высоким содержанием в мембранах нервных клеток легкоокисляемых липидов с полиненасыщенными жирными кислотами (арахидоновой кислоты), наличием катализаторов свободнорадикальных реакций – ионов металлов с переменной валентностью (меди и железа), а также низкой активностью специализированных ферментных систем и недостаточным уровнем эндогенных низкомолекулярных антиоксидантов [9, 10].

Роль окислительного стресса с образованием активных форм кислорода в патогенезе хронической ишемии мозга подтверждается экспериментальными и клиническими данными [11–13], вследствие чего применение препаратов, обладающих антиоксидантными и нейротрофическими эффектами, является обоснованным [14–18]. Вместе с тем у пациентов с хронической ишемией мозга существует ряд спорных моментов в отношении доказательной базы этих лекарственных средств [15, 18, 19].

С одной стороны, это связано с отсутствием экспериментальных моделей ишемии мозга, воспроизводимых у пациентов с хроническими формами нарушений мозгового кровообращения. С другой стороны, определенные сложности при разработке исследований нейропротекторных препаратов связаны с отсутствием высокочувствительных и специфичных шкал и тестов, количественно отражающих клиническую эффективность их у пациентов с хронической ишемией мозга [9, 15].

Цитофлавин – отечественный препарат, содержащий в качестве активных компонентов янтарную кислоту (10%), рибоксин (2%), никотинамид (1%) и рибофлавин (0,2%). Рибоксин – агонист пуринергических рецепторов, активирующих гликолиз. Рибофлавин – кофермент глутатионредуктазы, восстанавливающий пул глутатиона, важнейшего компонента антиоксидантной системы клетки. Никотинамид – амидный метаболит никотиновой кислоты, главный регулятор цикла трикарбоновых кислот (окислительно-восстановительных реакций). Янтарная кислота усиливает транспорт электронов в митохондриях, увеличивает отдачу кислорода тканям из оксигемоглобина, активирует фосфорилирование белков и их включение в энергетический метаболизм. Цитофлавин обладает способностью нейтрализовать действие лактата, пирувата и цитрата при гипоксии, а также восстанавливать активность фермента цитохромоксидазы при ишемии [20].

Клиническая эффективность Цитофлавина была продемонстрирована в нескольких клинических, в т. ч. многоцентровых рандомизированных двойных слепых, исследованиях у пациентов с острыми и хроническими формами нарушений мозгового кровообращения [21–27], а также при кардиохирургических вмешательствах [28]. Показано, что Цитофлавин – это метаболический препарат, антиоксидант, который повышает жизнеспособность нейронов и нейрональную пластичность, церебральный энергетический метаболизм, уменьшает образование свободных радикалов, восстанавливает активность антиоксидантных ферментов, обладает нейропротекторными свойствами и активирующим действием.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность Цитофлавина у пациентов с хронической ишемией мозга, а также влияние его на динамику показателей свободнонорадикального окисления липидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании, которое проводилось двойным слепым плацебо-контролируемым способом при информированном согласии пациентов, приняли участие 50 пациентов (25 мужчин и 25 женщин) в возрасте 61 ± 9 лет с хронической ишемией мозга, проявляющейся сосудистыми когнитивными нарушениями. В группу Цитофлавина (основная группа) было включено 32 пациента, в группу плацебо (группа сравнения) – 18 пациентов. Лечение Цитофлавином проводили в виде курса из 10 ежедневных внутривенных капельных инфузий по 10 мл препарата, разведенного в 200,0 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Группа сравнения получала в виде курса 10 ежедневных внутривенных капельных инфузий по 10 мл плацебо, разведенного в 200,0 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Базисная терапия включала гипотензивные, кардиальные и гипогликемические препараты.

Все пациенты подписывали информированное согласие. Дизайн исследования проходил утверждение в локальном этическом комитете Научного центра неврологии.

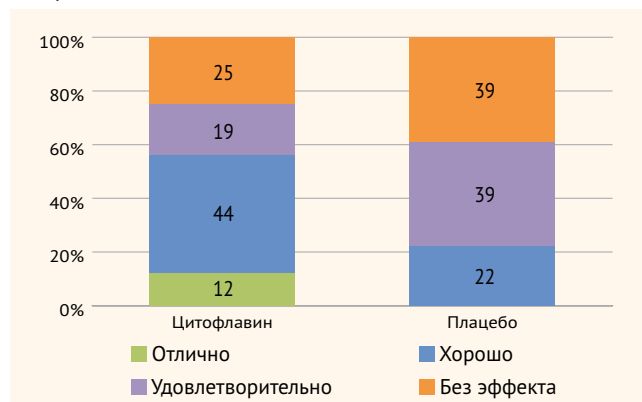
Оценка клинической эффективности основывалась на оценке субъективных симптомов, исследованиях неврологического и когнитивного статуса, регистрации когнитивных вызванных потенциалов Р300.

Программа исследования включала оценку динамики психической деятельности (общее время выполнения задания, время запоминания 10 слов, время выполнения серийного счета «100-7»), слухоречевой памяти (запоминание 10 слов с последующим отсроченным воспроизведением, воспроизведение числовых рядов в прямом и обратном порядках) и интеллектуальной деятельности (выполнение серийных счетных операций «100-7»).

Исследование когнитивных вызванных потенциалов Р300 проводили на приборе Viking IV (Nicolet, США) перед началом курса лечения и после его завершения.

● **Рисунок 1.** Сравнительная эффективность лечения Цитофлавином и плацебо

● **Figure 1.** Comparative efficacy of treatment with Cytoflavin and placebo



Оценка осуществлялась на основе фиксации пика Р300 и измерений его латентности и амплитуды [29].

Измерение интенсивности перекисного окисления липидов проводили на люминометре-1251 (LKB, Швеция) по параметрам Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции суммарной фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности.

Исследование мозговой гемоперфузии производилось методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) на аппарате Starcam 3200i фирмы GE после внутривенного введения 740 МБк Тс-99м церетекса (Амершам, Англия) до и после проведения курса лечения. Оценка проводилась визуально на серии срезов в аксиальной проекции и количественно с помощью программы «CORTIQAL», в которой сравнивали показатели корковой перфузии по отношению к мозжечку (относительная корковая перфузия, ОКП).

Статистическая обработка проведена с использованием программы PASW Statistics 20. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Для анализа различий выборок (групп пациентов) использован U-тест Манна – Уитни. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

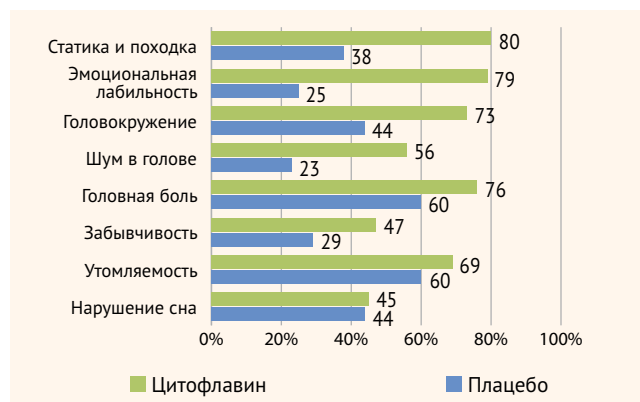
Основные результаты исследования представлены в *таблице*.

Терапевтическая динамика состояния оценивалась как «улучшение» в 75% наблюдений (*рис. 1, 2*). Исследование позволило установить, что препарат является наиболее эффективным у пациентов с жалобами на головную боль, головокружение, шум в голове, повышенную утомляемость. У пациентов, отнесенных к числу респондеров, также отмечено последовательное уменьшение напряженности, раздражительности, эмоциональной лабильности, тревожных опасений и улучшение настроения.

Нарушения устойчивости (статики, походки и координации) уменьшились на фоне лечения Цитофлавином в 80% случаев, на фоне лечения плацебо – в 38% случаев ($p = 0,032$) (*рис. 2*).

● **Рисунок 2.** Частота положительного терапевтического действия Цитофлавина на различные симптомы

● **Figure 2.** The frequency of the positive effect of Cytoflavin on different symptoms



- **Таблица.** Динамика показателей у пациентов с хронической ишемией мозга до и после курса лечения
 ● **Table.** Dynamics of indicators in patients with chronic brain ischaemia before and after the course of treatment

Эффект	Группа Цитофлавина (n = 32)		Группа плацебо (n = 18)		p
Результат лечения					
Положительный: в т. ч. отличный и хороший, n (%)	24 (75%)		11 (61%)		0,348
	18 (56%)		4 (22%)		0,036
Отсутствие эффекта, n (%)	8 (25%)		7 (39%)		0,348
Частота положительного действия лечения на отдельные субъективные симптомы					
Симптом	Частота симптома, n (до лечения)	Частота улучшения, n (%) (после лечения)	Частота симптома, n (до лечения)	Частота улучшения, n (%) (после лечения)	
Головная боль	29	22 (76%)	15	9 (60%)	0,313
Головокружение	30	22 (73%)	16	7 (44%)	0,061
Шум в голове	25	14 (56%)	13	3 (23%)	0,086
Нарушение сна	22	10 (45%)	9	4 (44%)	1,000
Утомляемость	29	20 (69%)	15	9 (60%)	0,738
Забычивость	30	14 (47%)	14	4 (29%)	0,333
Эмоциональная лабильность	19	15 (79%)	12	3 (25%)	0,000
Частота положительного действия лечения на отдельные объективные симптомы					
Симптом	Частота симптома, n (до лечения)	Частота улучшения, n (%) (после лечения)	Частота симптома, n (до лечения)	Частота улучшения, n (%) (после лечения)	
Нарушения статики, походки и координации	20	16 (80%)	8	3 (38%)	0,032
Рефлексы орального автоматизма	9	0 (0%)	5	1 (20%)	0,357
Общее время выполнения всех психологических проб					
Время	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Общее время работы (с)	1 035 ± 241	972 ± 184	1 227 ± 425	1 251 ± 449	0,005
Параметры P300					
Параметр	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Амплитуда, мкв	5,2 ± 1,2	7,2 ± 2,1* p = 0,035	5,3 ± 1,5	5,0 ± 2,4	0,037
Частота увеличения амплитуды и восстановления пика P300, n (%)		20 (63%)		5 (28%)	0,038
Латентный период (мс)	374 ± 33	389 ± 62	321 ± 24	358 ± 74	0,763
Параметры Fe ²⁺ -индуцированной хемилюминесценции					
Параметр	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Эндогенный антиоксидантный фон τ, (с)	46,8 ± 16,1	62,4 ± 13,6* p = 0,004	48,9 ± 14,1	50,0 ± 18,1	0,775
Способность липидов к перекисному окислению H, мВ	1 309 ± 179	1 285 ± 232	1 150 ± 203	1 239 ± 201	0,916
Частота гемоперфузионных эффектов после лечения					
Повышение ОКП, n (%)	13 (57%)		2 (18%)		0,052
Снижение ОКП, n (%)	3 (13%)		2 (18%)		1,000
Разнонаправленная реакция, n (%)	7 (30%)		7 (64%)		0,325

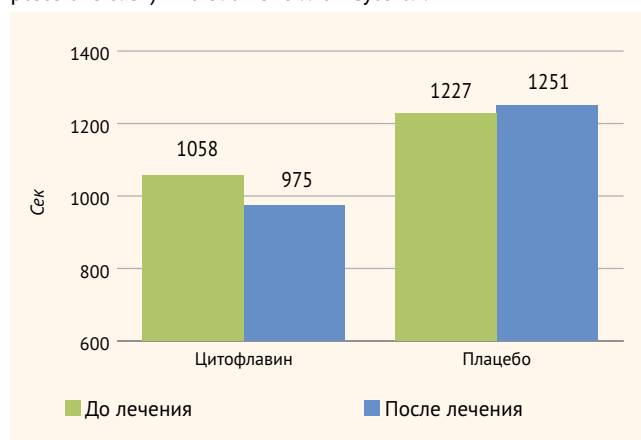
ОКП – относительная корковая перфузия; p – различия между группами после лечения. * Достоверность изменений до и после лечения.

Общее время выполнения задания в группе лечения Цитофлавином уменьшилось (972 ± 184 с), а в группе сравнения увеличилось (1 251 ± 449 с), p = 0,005 (рис. 3).

При исследовании кратковременной памяти (выполнение теста на запоминание числовых рядов в прямом

порядке) число больных с ее снижением в обеих группах уменьшилось в равной степени. При исследовании же оперативной памяти (выполнение теста на воспроизведение числовых рядов в обратном порядке) доля пациентов с ее снижением при лечении Цитофлавином уменьшилась

- **Рисунок 3.** Динамика психической деятельности (общее время выполнения задания) при лечении Цитофлавином
 ● **Figure 3.** Dynamics of physic activity rate (total time to complete the task) in treatment with Cytoflavin



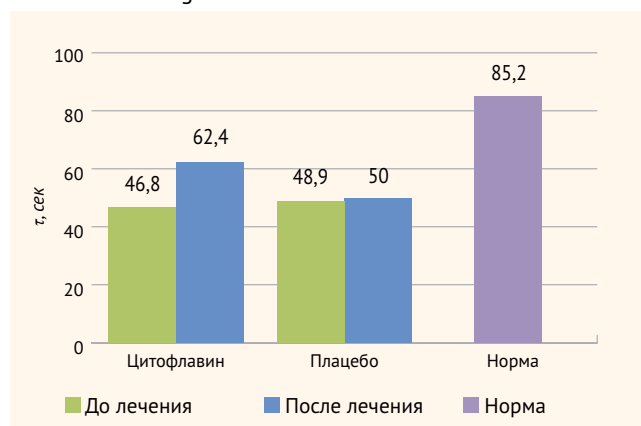
от 53 до 41%, в то время как у пациентов группы сравнения снижение оперативной памяти стало наблюдаться чаще – в 67% случаев по сравнению с 38% в начале лечения.

Сопоставление индивидуальных временных характеристик вычитания «100-7» показало, что у 60% пациентов, получавших Цитофлавин, выявлено улучшение интеллектуальной деятельности в виде уменьшения времени выполнения задания.

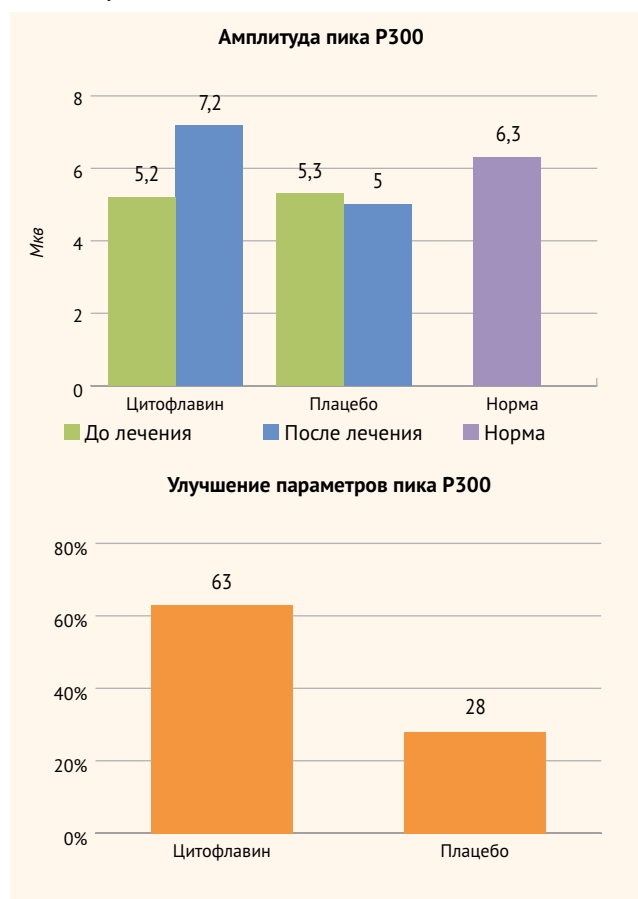
Подтверждением стимулирующего действия Цитофлавина на нейродинамические процессы мнестической деятельности и центрального ноотропного действия на когнитивные функции являются данные нейрофизиологического исследования. В группе пациентов, получавших Цитофлавин, увеличение амплитуды и восстановление пика P300 отмечено в 63% случаев, отсутствие динамики или ухудшение – в 37% наблюдений. В группе сравнения улучшение показателей P300 отмечено в 28% случаев, отсутствие динамики или ухудшение – в 72% (рис. 4).

Показано, что в группе пациентов, получавших Цитофлавин, наблюдалось увеличение эндогенного антиоксидантного фона (до лечения $46,8 \pm 16,1$ с, после лечения $62,4 \pm 13,6$ с; $p = 0,004$). В группе сравнения изменений

- **Рисунок 5.** Влияние Цитофлавина на эндогенный антиоксидантный фон
 ● **Figure 5.** The influence of Cytoflavin on the endogenous antioxidant background



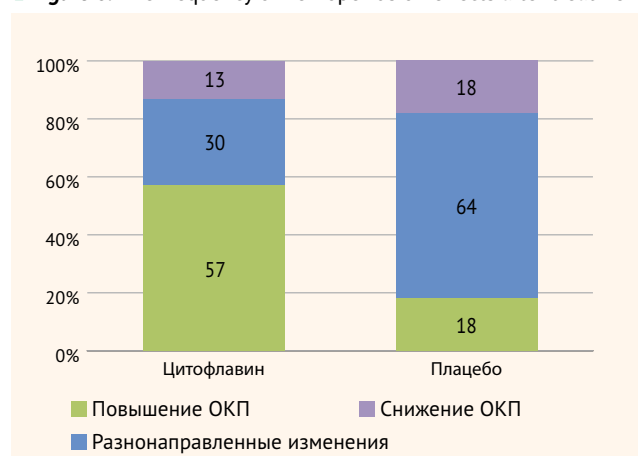
- **Рисунок 4.** Динамика пика P300 при лечении Цитофлавином
 ● **Figure 4.** P300 peak dynamics in the group of patients treated with Cytoflavin



в параметрах хемилюминесценции, отражающих состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантного фона, после курса лечения отмечено не было (рис. 5).

При проведении ОФЭКТ после лечения Цитофлавином отмечено более частое по сравнению с группой сравнения (в 57 и 18% наблюдений соответственно) повышение относительной корковой перфузии (ОКП), особенно в лобных и височных областях (рис. 6).

- **Рисунок 6.** Частота гемоперфузионных эффектов после лечения
 ● **Figure 6.** The frequency of hemoperfusion effects after treatment



ОБСУЖДЕНИЕ

Окислительный стресс – один из фундаментальных биологических процессов, лежащих в основе ишемии мозга. Вступая в реакции цепного типа с полиненасыщенными жирными кислотами и другими лабильными химическими соединениями, свободные радикалы могут вызывать деструктивные изменения клеточных мембран, нарушение функций митохондрий и вследствие этого снижение энергетического обеспечения мозга [30]. Состояние окислительного стресса может быть вызвано не только активацией окислительных процессов, но и угнетением антиоксидантной системы [31].

Лечение хронической ишемии мозга направлено на предупреждение ее прогрессирования, улучшение кровоснабжения мозга, коррекцию отдельных синдромов и симптомов. Наиболее эффективными мерами в этом направлении является исключение или коррекция основных факторов риска развития хронической ишемии мозга, к которым относятся артериальная гипертония, заболевания сердца, атеросклероз артерий мозга, курение, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, психоэмоциональные перенапряжения, чрезмерное употребление алкоголя [9].

Нейропротекторная терапия направлена на сохранение нейронов и усиление их функций.

Важным направлением нейропротекторной терапии является применение препаратов, способных включиться в систему защиты мозга от окислительного стресса, снижающих потребность мозга в кислороде, увеличивающих его устойчивость к гипоксии и обладающих антиоксидантным действием.

Учитывая полиморфизм клинических проявлений хронической ишемии мозга, существует высокий риск полипрагмазии, поэтому предпочтение отдается препаратам с полимодальным действием.

Как показывают результаты ранее проведенных исследований, наиболее существенным свойством Цитофлавина является нейрометаболическое действие: препарат повышает эффективность биоэнергетического метаболизма (поглощение и усвоение мозгом кислорода и глюкозы), предотвращает образование свободных радикалов

и повышает выживаемость нейронов в условиях гипоксии и ишемии мозга [21–23].

Принимая во внимание данную выше нейробиологическую характеристику основного направления действия Цитофлавина, отражающую сущность лежащих в его основе механизмов и определяющую особенности клинического применения препарата, нами проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности применения Цитофлавина у пациентов с хронической ишемией мозга. Установлено, что основой терапевтического действия Цитофлавина является его антиоксидантная активность, стимулирующая метаболизм мозга. В клинических условиях это проявляется в виде уменьшения астенических, вестибуломозжечковых, интеллектуально-мнестических расстройств. После лечения Цитофлавином отмечено повышение амплитуды Р300 (когнитивной составляющей ответа на значимый стимул), что связано с улучшением процессов опознания и дифференцировки стимула, повышением уровня направленного внимания и оперативной памяти.

ВЫВОДЫ

Включение Цитофлавина в состав терапевтических схем для лечения хронических форм нарушений мозгового кровообращения является обоснованным. Выполненное нами исследование свидетельствует о положительном влиянии Цитофлавина на клинические проявления хронической ишемии мозга. После курса лечения отмечается уменьшение головной боли, вестибуломозжечковых, кохлеовестибулярных нарушений, а также расстройств в эмоционально-волевой сфере. Подтверждением эффективности применения Цитофлавина у пациентов с хронической церебральной ишемией является улучшение когнитивных функций, что заключается в увеличении темпа психической деятельности и возрастании амплитуды Р300 при повторном обследовании после курса лечения. Биохимической основой терапевтического действия Цитофлавина является его антиоксидантная активность.



Поступила / Received 08.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 29.09.2022

Принята в печать / Accepted 04.10.2022

Список литературы / References

1. Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>.
2. Sies H., Belousov V.V., Chandel N.S., Davies M.J., Jones D.P., Mann G.E. et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(7):499–515. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00456-z>.
3. Hawkins C.L., Davies M.J. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J Biol Chem.* 2019;294(51):19683–19708. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.006217>.
4. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. *Соросовский образовательный журнал.* 2001;7(4):21–28. Режим доступа: https://web.archive.org/web/20050428192720/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0104_021.pdf. Boldyrev A.A. Oxidative stress and brain. *Soros Educational Journal.* 2001;7(4):21–28. (In Russ.) Available at: https://web.archive.org/web/20050428192720/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0104_021.pdf.
5. Ayala A., Munoz M.F., Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:31. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
6. Yang B., Fritsche K.L., Beversdorf D.Q., Gu Z., Lee J.C., Folk W.R. et al. Mechanisms regulating lipid peroxidation of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the central nervous system. *Front Neurol.* 2019;10:642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00642>.
7. Su L.J., Zhang J.H., Gomez H., Murugan R., Hong X., Xu D. et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:5080843. <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>.
8. Gupta R., Ambasta R.K., Pravir Kumar. Autophagy and apoptosis cascade: which is more prominent in neuronal death? *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(24):8001–8047. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04004-4>.
9. Пирадов М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения.* 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 360 с. Режим доступа: <https://www.neurology.ru/monografii-rukovodstva-i-metodicheskie-rekomendacii/insult-sovremennye-tehnologii-diagnostiki-i>. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. *Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment.* 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 360 p. (In Russ.) Available at: <https://www.neurology.ru/monografii-rukovodstva-i-metodicheskie-rekomendacii/insult-sovremennye-tehnologii-diagnostiki-i>.

10. Copley J.N., Fiorello M.L., Bailey D.M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidativestress. *Redox Biol.* 2018;15:490–503. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.008>.
11. Griendling K.K., Camargo L.L., Rios F.J., Alves-Lopes R., Montezano A.C., Touyz R.M. Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res.* 2021;128(7):993–1020. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318063>.
12. Kattoor A.J., Pothineni N.V.K., Palagiri D., Mehta J.L. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>.
13. Sonnweber T., Pizzini A., Nairz M., Weiss G., Tancevski I. Arachidonic acid metabolites in cardiovascular and metabolic diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19:3285. <https://doi.org/10.3390/ijms19113285>.
14. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Ясина Т.В., Стволинский С.Л., Храпов Е.В., Болдырев А.А. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000;100(10):34–38.
15. Sustina Z.A., Fedorova T.N., Maksimova M.Yu., Ryasina T.V., Stvolinsky S.L., Khrapova E.V., Boldyrev A.A. Antioxidant therapy in ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2000;100(10):34–38 (In Russ.)
16. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(3):10–19. Режим доступа: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/142>.
17. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Y. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 2. Chronic cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2015;9(3):10–19. (In Russ.) Available at: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/142>.
18. Neha K., Haider M.R., Pathak A., Yar M.S. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem.* 2019;178:687–704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010>.
19. Lee K.H., Cha M., Lee B.H. Neuroprotective Effect of Antioxidants in the Brain. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):152. <https://doi.org/10.3390/ijms2119152>.
20. He L., He T., Farrar S., Ji L., Liu T., Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(2):532–553. <https://doi.org/10.1159/000485089>.
21. Casas A.I., Nogales C., Mucke H.A.M., Petrain A., Cuadrado A., Rojo A.I. et al. On the Clinical Pharmacology of Reactive Oxygen Species. *Pharmacol Rev.* 2020;72(4):801–828. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019422>.
22. Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Романцов М.Г. Механизм действия и фармакокинетику метаболитической композиции цитофлавина. *Успехи современного естествознания.* 2002;(4):47–48. Режим доступа: <https://natural-sciences.ru/article/view?id=14399>.
23. Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Romantsov M.G. Mechanism of action and pharmacokinetics of the cytoflavin metabolic composition. *Advances in Current Natural Sciences.* 2002;(4):47–48. (In Russ.) Available at: <https://natural-sciences.ru/article/view?id=14399>.
24. Федина А.И., Румянцев С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Парфенов В.А., Ключева Е.Г. и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2005;(1):13–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16034960>.
25. Fedina A.I., Rumyantsev S.A., Piradov M.A., Skoromets A.A., Parfenov V.A., Klocheva E.G. et al. Efficiency of neuroprotector cytoflavin in brain infarctions (multicenter randomized study). *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2005;(1):13–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16034960>.
26. Суслина З.А., Румянцев С.А., Танащян М.М., Скоромец А.А., Ключева Е.Г., Федина А.И. и др. Комплексная энергетическая коррекция хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(3):25–30. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/3/031997-7298201134>.
27. Sustina Z.A., Rumiantseva S.A., Tanashyan M.M., Skoromets A.A., Klocheva E.G., Fedina A.I. et al. The complex energy correction of chronic brain ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(3):25–30. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/3/031997-7298201134>.
28. Румянцев С.А., Коваленко А.Л., Силина Е.В., Ступин В.А., Кабаева Е.Н., Чичановская Л.В. и др. Эффективность комплексной антиоксидантной энергетической коррекции разной длительности при лечении инфаркта головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(8):45–52. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115845-52>.
29. Rumiantseva S.A., Kovalenko A.L., Silina E.V., Stupin V.A., Kabaeva E.N., Chichanovskaia L.V. et al. Clinical and morphologic efficacy of a complex antioxidant and energy correction therapy of different duration in brain infarction: results of a multicenter randomized trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(8):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115845-52>.
30. Каракулова Ю.В., Селянина Н.В., Желнин А.В., Филимонова Т.А., Цепилов С.В. Влияние антиоксидантной терапии на нейротрофины и процессы реабилитации после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(8):36–39. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161168136-39>.
31. Karakulova Yu.V., Selianina N.V., Zhelnin A.V., Filimonova T.A., Cepilov S.V. Effect of antioxidant therapy on neurotrophins and processes of rehabilitation after stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(8):36–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161168136-39>.
32. Сазонов И.Е., Лаврентьева И.В., Головина Н.П. Применение цитофлавина при реперфузионной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(3):25–28. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163125-28>.
33. Sazonov I.E., Lavrenteva I.V., Golovina N.P. The use of cytoflavin in reperfusion in ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(3):25–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163125-28>.
34. Полтавская Т.С., Баженов В.А., Воложанин А.В. Эффективность метаболитической коррекции в раннем восстановительном периоде у пациентов с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(3–2):49–53. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003249>.
35. Poltavskaya T.S., Bazhenov V.A., Volozhanin A.V. The efficacy of metabolic treatment in the early recovery period of patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(3–2):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003249>.
36. Белкин А.А., Лейдерман И.Н., Коваленко А.Л., Ризаханова О.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Цитофлавин как компонент реабилитационного лечения пациентов с ишемическим инсультом, осложненным ПИТ-синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(10):27–32. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010127>.
37. Belkin A.A., Leiderman I.N., Kovalenko A.L., Rizakhanova O.A., Parfenov S.A., Sapozhnikov K.V. Cytoflavin as a modulator of rehabilitation treatment of patients with ischemic stroke complicated by post-intensive care syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(10):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010127>.
38. Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А., Малащенко А.И., Ахмаджонова Н.А., Федина П.А. и др. Нейропротекция в кардиохирургии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2009;3(1):4–8. Режим доступа: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/386>.
39. Sustina Z.A., Bokeria L.A., Piradov M.A., Malashenkov A.I., Akhmadzhonova N.A., Fedin P.A. et al. Neuroprotection in cardiosurgery. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2009;3(1):4–8. (In Russ.) Available at: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/386>.
40. Гнездицкий В.В. *Вызванные потенциалы в клинической практике.* М.: МЕДпресс-ин; 2003. 264 с.
41. Gnezditskiy V.V. *Evoked potentials in clinical practice.* Moscow: MEDpress-in; 2003. 264 p. (In Russ.)
42. Iakovou E., Kourti M. A Comprehensive Overview of the Complex Role of Oxidative Stress in Aging, The Contributing Environmental Stressors and Emerging Antioxidant Therapeutic Interventions. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:827900. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.827900>.
43. Weidinger A., Kozlov A.V. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. *Biomolecules.* 2015;5(2):472–484. <https://doi.org/10.3390/biom5020472>.

Информация об авторе:

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; профессор кафедры нервных болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; Scopus Author ID: 7003900736; Researcher ID: C-7408-2012; SPIN-код: 5389-7907; ncnmaksimova@mail.ru

Information about the author:

Marina Yu. Maksimova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; Professor, Division of Diseases of the Nervous System, Department of Dentistry, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Scopus Author ID: 7003900736; Researcher ID: C-7408-2012; ncnmaksimova@mail.ru

Сложности и перспективы рациональной терапии ишемических инсультов

С.А. Живолупов[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

И.Н. Самарцев, <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>, alpinaigor@mail.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Несмотря на значительный прогресс медицинских технологий, многие актуальные вопросы неврологии остаются нерешенными. Среди них острые нарушения мозгового кровообращения (инсульты), которые продолжают оставаться одной из важнейших медико-социальных проблем современного мира, так как показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации, вызванных ими, неуклонно растут. Рост заболеваемости инсультами на 70% за последние 30 лет отражает несовершенство современных медицинских стратегий первичной профилактики инсультов и мероприятий по их реализации среди населения, что диктует необходимость пересмотра сложившихся представлений об этиологии, патогенетических механизмах и терапевтических подходах к ведению пациентов с цереброваскулярной патологией. В статье представлена классификация инсультов, критический анализ сосудистых факторов риска (в частности, появление новых, таких как острая коронавирусная инфекция COVID-19), основные элементы ишемического каскада, патоморфологические и патофизиологические последствия ишемического инсульта. Изложены поражения центральной нервной системы (некроз и апоптоз нейронов, диашиз в зоне полутени), современные теоретические (мишени лекарственного воздействия) и практические (терапевтическое окно) аспекты терапии и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения. Показано место и значение применения нейротекторных препаратов в комплексной терапии пациентов с острой и хронической цереброваскулярной патологией. Особое внимание сосредоточено на нейрометаболических препаратах с мультимодальным механизмом действия, которые не только защищают цитоскелет нейронов, но и повышают толерантность тканей головного мозга к гипоксии.

Ключевые слова: инсульт, цереброваскулярная патология, ишемический каскад, неврологический дефицит, профилактика, нейротекторная, нейрометаболические препараты

Для цитирования: Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Сложности и перспективы рациональной терапии ишемических инсультов. *Медицинский совет*. 2022;16(21):29–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-1>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties and prospects of rational therapy of ischemic strokes

Sergey A. Zhivolupov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>, peroslava@yandex.ru

Igor N. Samartsev, <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>, alpinaigor@mail.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Despite significant progress in medical technology, many topical issues in neurology remain unresolved; among the latter, acute cerebrovascular accidents (strokes) continue to be one of the most important medical and social problems of the modern world, since their rates of morbidity, mortality and disability are steadily growing. The increase in the incidence of strokes over the past 30 years by 70% reflects the imperfection of modern medical strategies for the primary prevention of stroke and measures for their implementation among the population, which dictates the need to revise the prevailing ideas about the etiology, pathogenetic mechanisms and therapeutic approaches to managing patients with cerebrovascular pathology. The article presents a classification of strokes, a critical analysis of vascular risk factors (in particular, the emergence of new ones, such as acute coronavirus infection COVID-19), fundamental elements of the ischemic cascade, pathomorphological and pathophysiological consequences of ischemic damage to the central nervous system (necrosis and apoptosis of neurons, diaschisis in the penumbra zone), current theoretical (targets of drug exposure) and practical (therapeutic window) aspects of therapy and prevention of acute cerebrovascular accidents are outlined. The place and importance of the use of neuroprotective drugs in the combined therapy of patients with acute and chronic cerebrovascular pathology has been demonstrated. Particular attention is focused on neurometabolic drugs with a multimodal mechanism of action, which not only protect the neuronal cytoskeleton, but also increase the tolerance of brain tissue to hypoxia.

Keywords: stroke, cerebrovascular pathology, ischemic cascade, neurological deficit, therapy, prevention, neuroprotection, neurometabolic drugs

For citation: Zhivolupov S.A., Samartsev I.N. Difficulties and prospects of rational therapy of ischemic strokes. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-1>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современная неврология, несмотря на значительные успехи в поисках мишеней терапевтических воздействий, до сих пор недостаточно готова к решению ключевых вопросов об увеличении продолжительности и улучшении качества жизни человеческой популяции. Самый неудобный среди них – профилактика и лечение церебральных инсультов (ЦИ), являющихся важнейшей медико-социальной проблемой, поскольку неуклонно растут показатели заболеваемости, смертности и инвалидности, вызванных ими, практически во всех странах мира. В частности, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1990 по 2019 г. частота встречаемости инсультов увеличилась на 70%, кроме того, отмечается их омоложение [1]. При этом только 10–20% пациентов возвращаются к трудовой деятельности после реабилитации, 20–43% нуждаются в постоянном постороннем уходе, у 33–48% наблюдается гемипарез, а у 18–27% – речевые нарушения [2]. Общеизвестно, что ЦИ, как правило, развивается в рамках различных патогенетических форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), являясь определенной стадией болезни – промежуточной или завершающей [3, 4].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНСУЛЬТОВ

В связи с этим систематизация клинических и экспериментальных исследований по лечению ЦИ приобретает особую актуальность, поскольку очевидно, что рациональная терапия пациентов указанного профиля должна осуществляться не столько на эмпирическом опыте, сколько на основе результатов фундаментальных исследований причинных факторов (факторов риска (ФР)) развития ЦВЗ и стандартных механизмов повреждения нервной ткани в условиях острой ишемии [5–7]. Согласно данным ВОЗ, идентифицировано свыше 300 ФР, ассоциированных с ЦИ: модифицируемые ФР (артериальная гипертензия (АГ), церебральный атеросклероз, табакокурение, гиподинамия, метаболический синдром, нерациональная диета, сахарный диабет, хронический стресс, злоупотребление алкоголем), немодифицируемые ФР (возраст, наследственность, национальность, пол) и новые ФР (гипергомоцистеинемия, аутоиммунные васкулиты, коагулопатии, коронавирусная инфекция) [1, 8].

Особенностью современного паттерна ФР ЦВЗ (инсульта) в популяции является существенное омоложение АГ и атеросклероза, употребление наркотических веществ, в основном кокаина, вызывающих продолжительный вазоспазм сосудов мозга, церебральный васкулит, повышение прокоагулянтной активности крови, кардиоэмболию, АГ [1]. При этом около 75% пациентов, перенесших кокаин-индуцированный ЦИ, не имели в анамнезе каких-либо ФР [9].

Кроме того, установлено, что в процентном соотношении у женщин ЦИ диагностируются значительно чаще, чем у мужчин: во всем мире ЦИ является третьей причи-

ной смертности среди женщин и пятой среди мужчин [1]. Наиболее очевидное половое различие касается частоты развития у женщин особого клинического варианта инсульта – церебрального венозного тромбоза (ЦВТ): более 70% всех случаев ЦВТ приходится на женщин, что связано с использованием оральных контрацептивов (ОК) и беременностью, в особенности при наличии сопутствующей патологии протромботических факторов крови, таких как мутация гена протромбина. В целом риск развития ЦИ у женщин, использующих ОК, в 1,4–2 раза выше, чем у женщин, не принимающих их. Кроме того, риск значительно повышается при наличии сопутствующих классических ФР – АГ, ожирения, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, курения [10].

Патогенное действие ФР на головной мозг определяется не только степенью их выраженности, но и толерантностью мозговой ткани к гипоксии, компенсаторными возможностями мозгового кровотока, фоновым состоянием метаболизма мозга. Несмотря на достаточную изученность патофизиологических закономерностей острой церебральной ишемии (глутаматная эксайтотоксичность с накоплением внутриклеточного Ca^{2+} , повышение синтеза оксида азота и формирование оксидантного стресса, развитие локальной воспалительной реакции, внутри-мозговые микроциркуляторные нарушения и диализ, вызывающие некроз и (или) апоптоз нейронов и клеток нейроглии), механизмы дестабилизации обменных процессов в мозговой ткани и ауторегуляции церебральной гемоперфузии в условиях либо внезапного уменьшения просвета сосуда (тромбоз, эмболия), либо повреждения целостности сосудистой стенки пока находятся в стадии интенсивного клинического и экспериментального изучения [11, 12].

В связи с этим очевидна потенциальная обратимость церебральной ишемии, что является основанием для необходимости проведения неотложных лечебных мероприятий по стабилизации мозгового кровотока и защите нейронов и нейроглии от ишемического поражения в зоне пенумбры в условиях острого нарушения мозгового кровообращения [12, 13].

Разнообразие ФР и патофизиологических механизмов повреждения мозговой ткани при острой сосудистой катастрофе приводит к формированию различных патогенетических форм ЦИ; по классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) это пять патогенетических подтипов ишемического инсульта (ИИ):

- атеротромбоэмболический;
- кардиоэмболический;
- вследствие окклюзии мелкого сосуда (лакунарный);
- другой установленной этиологии;
- неустановленной этиологии [14].

РАЦИОНАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ

Современная медицинская стратегия при лечении пациентов в остром периоде ИИ направлена на коррекцию гипоперфузии в ишемизированной зоне головного

мозга с помощью системного (селективного) тромболиза или эндоваскулярных вмешательств; поскольку при этом возможность благоприятного исхода с минимальным неврологическим дефицитом или его полным отсутствием через 3 мес. увеличивается на 30–50% [15]. Однако по данным ВОЗ вышеуказанные методики используются в мировой практике лишь у 7,3 и 1,9% пациентов соответственно [1].

Кроме этого, базовой терапией пациентов данной категории считается назначение антиагрегантных средств и антикоагулянтов, что уменьшает риск серьезных сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, ИИ, сосудистая смерть) на 25% у пациентов, ранее перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). При этом антикоагулянты необходимо назначать с осторожностью не раньше 2–14-го дня от дебюта ИИ и после выполнения магнитно-резонансной томографии для исключения геморрагической трансформации и отека головного мозга [13, 16]. После ИИ или ТИА рекомендуется снижать артериальное давление с помощью диуретиков и (или) ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с учетом индивидуальной переносимости выбранной терапии (уровень доказательности I) [13].

Однако универсальным и обязательным компонентом комбинированного лечения всех подтипов ИИ в отечественной неврологии считается нейропротекторная терапия. Это обусловлено тем, что нейропротекторы прерывают клеточные, биохимические и метаболические процессы, которые приводят к повреждению мозговой ткани во время ишемии, при этом лишены большинства ограничений, связанных с временным фактором применения (параметры терапевтического окна), тяжестью состояния пациентов, и могут быть использованы на любом этапе после инсульта [4, 7, 17]. Поскольку комплекс патофизиологических и патоморфологических процессов, происходящих в мозговой ткани на фоне острой ишемии, имеет временную и пространственную конфигурацию, нейропротекцию условно разделяют на первичную, направленную на прерывание глутамат-кальциевого биохимического каскада (быстрые реакции, разворачивающиеся в первые минуты и часы после ИИ и способствующие формированию очагового некроза), и вторичную, обеспечивающую прерывание отсроченных механизмов клеточной гибели (апоптоза) [18, 19].

В связи с этим нейропротекция в настоящее время рассматривается как неотъемлемый кластер комбинированной терапии пациентов с ИИ не только в нашей стране, но и за рубежом независимо от выбранной стратегии лечения, в том числе с применением системного или селективного тромболиза или эндоваскулярных вмешательств. Проведены крупные рандомизированные клинические исследования, посвященные изучению эффективности некоторых нейропротекторов (церебролизина – CASTA, цитиколина – ICTUS, альбумина – ALIAS 2, актовегина – «Артемид») [12, 20].

С учетом многообразия механизмов ишемического повреждения мозговой ткани к нейропротекторам относят вазоактивные препараты, антиоксиданты и антиги-

поксанты, нейропептиды и стимуляторы адаптивной нейропластичности (брейнмакс, магния сульфат, церебролизин, целлекс, актовегин, холинергические и антихолинэстеразные средства) [20–22]. Применение вышеуказанных лекарственных средств создает возможность для решения двух принципиальных клинических задач: увеличение периода терапевтического окна для проведения активной реперфузии и торможение каскада патологических процессов, инициирующих отсроченную гибель нервных клеток (апоптоз и некроз) [23–25].

Однако идеальная нейропротективная терапия должна быть направлена на результирующий эффект компонентов ишемического каскада при ИИ – повреждение структуры (цитоскелета) нейронов и нейроглии в зоне пенумбры, что осуществимо посредством применения нейропептидов. Одним из перспективных препаратов данной категории является Целлекс, представляющий собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс фетальной ткани сельскохозяйственных животных. В состав препарата входит более 1200 сигнальных белков и регуляторных пептидов, включая факторы роста и дифференцировки нервных клеток и сосудов, благодаря чему осуществляется как первичное, так и вторичное нейропротективное действие данного препарата: снижается избыток возбуждающих аминокислот, стимулируется конкурентное ингибирование сигналов к апоптозу, которое приводит к сохранению нейронов и глии в зоне пенумбры, торможению местной воспалительной реакции и уменьшению отека. Такой мультимодальный эффект создает предпосылки для нормализации белкового синтеза, восстановления баланса нейротрансмиттеров, активации процессов синаптогенеза, восстановления сигналов аутофагии, угнетения иммуногенной цитотоксичности макрофагов [2, 26].

Способность препарата уменьшать выраженность повреждения нейрональных сетей в зоне пенумбры, а также стимулировать процессы физиологической и репаративной регенерации, что повышает выживаемость животных в раннем послеоперационном периоде даже после двусторонней необратимой перевязки общих сонных артерий (модель неполной глобальной ишемии головного мозга), продемонстрирована в ряде экспериментальных работ [20].

Оценка терапевтической эффективности и переносимости препарата Целлекс при лечении пациентов с мозговым инсультом (146 пациентов с ИИ и 32 – с геморрагическим инсультом) проводилась в РФ в рамках многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования на базе 6 российских клинических центров. В результате 4-недельной терапии в группе пациентов, получавших Целлекс, отмечались достоверно лучшие исходы с регрессом двигательных, зрительных, речевых и чувствительных расстройств при хорошем профиле безопасности и переносимости препарата [2].

В другом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (TSEL-IV-2013) оценка эффективности и безопасности Целлкса при ИИ проводилась на 480 пациентах в 8 крупных российских

клиниках. Основной группе пациентов в дополнение к проводимой стандартной терапии инсульта в течение 10 дней подкожно вводился препарат Целлекс по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки (в утренние или дневные часы) начиная с первого дня включения пациента в исследование; в контрольной группе пациентов в дополнение к проводимой терапии пациентам подкожно вводился 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки в течение 10 дней [2].

Применение препарата Целлекс в остром периоде ИИ достоверно приводило к уменьшению доли пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики к концу острого периода заболевания. В частности, при оценке динамики двигательных и речевых нарушений по соответствующим разделам шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала инсульта национальных институтов здоровья США) была продемонстрирована тенденция к их уменьшению на фоне терапии Целлексом в сравнении с плацебо, достигающая статистической значимости в подгруппе пациентов с тяжелым инсультом. Кроме этого, была продемонстрирована тенденция к уменьшению когнитивных нарушений у пациентов основной группы по сравнению с контрольной по Монреальской когнитивной шкале (MoCA-тест) и Краткой шкале оценки психического статуса. При этом было установлено, что за 10-дневный курс применения препарата Целлекс в остром периоде инсульта у всех пациентов независимо от степени тяжести инсульта и локализации сосудистого поражения головного мозга нежелательных явлений не отмечалось [27].

В других одноцентровых исследованиях было продемонстрировано эффективное влияние препарата Целлекс на фоне базисной терапии на улучшение двигательных и когнитивных функций, что позволяет сократить сроки госпитализации [28–30]. По данным Г.Н. Бельской и др. (2018), использование Целлекса в составе комплексной терапии ИИ с применением тромболизиса позволило значительно уменьшить неврологический дефицит (по шкале NIHSS) и увеличить повседневную активность (по индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина) по сравнению со стандартной терапией острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с постинсультными речевыми расстройствами [28].

В работе Д.А. Назаренко и Е.Н. Лутченко применение препарата Целлекс в остром периоде ИИ в вертебрально-базиллярной системе с развитием дисфагии повышало вероятность восстановления функции глотания и снижало степень инвалидизации пациентов [31]. В исследовании В.В. Ковальчука и др. применение Целлекса способствовало улучшению у пациентов ($n = 230$) психоэмоционального состояния, что привело к повышению эффективности комплексной реабилитации пациентов, перенесших инсульт [16].

Положительное влияние Целлекса при лечении пациентов в остром периоде инсульта открывает перспективы для его применения в ургентной сосудистой неврологии уже на первом этапе реабилитации, особенно с учетом его фармакоэкономической эффективности [32]. В пилот-

ном исследовании Д.Р. Хасановой и др. [33] оценивалось влияние препарата Целлекс на динамику регресса неврологического дефицита в остром периоде ИИ у 40 пациентов с двигательными и афатическими нарушениями. Всем пациентам проводили стандартную медикаментозную терапию, включая базисную и антитромботическую, раннюю нейрореабилитацию, а также вводили 10,0 мл 25% раствора магния сульфата внутривенно капельно 2 раза в сутки.

Пациентам основной группы, помимо перечисленных медикаментозных и немедикаментозных мероприятий, вводился препарат Целлекс подкожно в дозе 0,1 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней с первого часа от момента госпитализации. Комплексная терапия способствовала частичному регрессу неврологического дефицита в обеих группах пациентов к 10-му дню лечения, однако были выявлены различия между ними: в основной уменьшение показателя по NIHSS составило в среднем 46%, а в группе сравнения – только 35%, причем статистически менее значимое, чем в основной группе ($p < 0,05$).

Обобщая результаты вышеприведенных исследований, следует отметить отчетливый положительный терапевтический эффект Целлекса как одного из представителей нейрометаболических лекарственных средств при использовании в составе комплексной терапии пациентов с мозговым инсультом. При этом на сегодняшний день отсутствуют данные о непереносимости Целлекса или наличии у этого препарата значимых побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многообразие и взаимосвязь ФР, вызывающих прогрессирование ЦВЗ вплоть до развития ЦИ, делают стратегию лечения, первичной и вторичной профилактики инсультов очень сложной. Формирование принципиальных компонентов рациональной терапии пострадавших с ЦИ напрямую связано с современными представлениями о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии, а последовательность встающих перед врачом задач определяется типом (ишемический или геморрагический), тяжестью ЦИ и стадией заболевания.

Если консервативное (тромболизис) или оперативное (эндоваскулярные вмешательства) восстановление церебральной гемодинамики (реперфузия) ограничивается 3–6 ч (окно терапевтических возможностей), то нейропротекция как принципиальный элемент терапии пациентов данного профиля, с одной стороны, не имеет столь жесткого временного ограничения, а с другой – может расширить терапевтическое окно [17]. Важно отметить, что нейропротекторная терапия ИИ – это не только назначение реликтовых лекарственных средств, к которым относятся ноотропные препараты (пирацетам). Современное осмысление патогенеза ИИ требует обязательного назначения пациентам рассматриваемого профиля длительными курсами (для повышения толерантности жизненно важных тканей: миокард, вещество мозга

к гипоксии) лекарственных средств с преимущественным метаболическим эффектом (например, Целлекс), способных укрепить нейрональный цитоскелет и повысить концентрацию и активность мозговых нейротрофических факторов.

При таком системном подходе рациональное лечение, первичная и вторичная профилактика ЦИ должны включать не только средства агрессивной коррекции ФР, но и нейропротекторы, особенно влияющие на метаболизм нервной ткани и способные увеличивать выживаемость нейронов и нейроглии. Данная парадигма подразуме-

вает необходимость и целесообразность включения препарата Целлекс в комплексную терапию при реабилитации пациентов с ЦИ, а также его применение при ЦВЗ для предупреждения развития острого нарушения мозгового кровообращения. Тем не менее для изучения всех возможных механизмов терапевтической эффективности данного препарата необходимо проводить дальнейшие исследования.



Поступила / Received 15.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 04.10.2022

Принята в печать / Accepted 10.10.2022

Список литературы / References

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00252-0).
- Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(5):22–26. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-ipsikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>. Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute disturbance of cerebral blood circulation: results of a multicenter comparative open clinical trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(5):22–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-ipsikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина; 2001. 328 с. 328 p. (In Russ.)
- Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Кравчук А.Ю., Воробьева М.Н., Яковлев Е.В., Бутакова Ю.С. Холинергический профиль как мишень рациональной терапии заболеваний и травм центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(2):31–38. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012002131>. Litvinenko I.V., Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Kravchuk A.Yu., Vorobyeva M.N., Yakovlev E.V., Butakova Yu.S. Cholinergic profile as a target of rational therapy of central nervous system diseases and injuries. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(2):31–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012002131>.
- Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;150(6):405–410. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00009>.
- Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. Первичная профилактика инсульта. *Медицина.* 2006;(2):72–77. Skvortsova V.I., Chazova I.E., Stakhovskaya L.V., Pryanikova N.A. Primary prevention of stroke. *Medicine.* 2006;(2):72–77. (In Russ.)
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения. *Неврологический журнал.* 2007;(4):4–8. Режим доступа: <https://www.medlit.ru/j/nev/nj070404.htm>. Suslina Z.A., Maksimova M.Yu., Fedorova T.N. Oxidative stress and the main directions of neuroprotection in cerebrovascular accidents. *Nevrologicheskii Zhurnal.* 2007;(4):4–8. (In Russ.) Available at: <https://www.medlit.ru/j/nev/nj070404.htm>.
- Amarencu P, Lavallée P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol.* 2004;3(5):271–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00734-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00734-3).
- Bhattacharya P, Taraman S, Shankar L, Chaturvedi S, Madhavan R. Clinical profiles, complications, and disability in cocaine-related ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(5):443–449. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.017>.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
- Schnohr P, Lange P, Scharling H, Jensen J.S. Long-term physical activity in leisure time and mortality from coronary heart disease, stroke, respiratory diseases, and cancer. The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(2):173–179. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000198923.80555.b7>.
- Guekht A., Skoog I., Edmundson S., Zakharov V., Korczyn A.D. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke.* 2017;48(5):1262–1270. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014321>.
- Derdeyn C.P. Mechanisms of ischemic stroke secondary to large artery atherosclerotic disease. *Neuroimaging Clin N Am.* 2007;17(3):303–311. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2007.03.001>.
- Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. *Ишемия мозга (нейропротективная терапия, дифференцированный подход).* СПб.: Военно-медицинская академия; 2002. 76 с. (In Russ.) Odinak M.M., Voznyuk I.A., Yanishevsky S.N. *Cerebral ischemia (neuroprotective therapy, differentiated approach).* St Petersburg: Military Medical Academy; 2002. 76 p. (In Russ.)
- Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>.
- Ковальчук В.В., Гусев А.О., Миннуллин Т.И., Нестерин К.В. Реабилитация пациентов после инсульта. Критерии эффективности и факторы успеха: роль физической, нейропсихологической и медикаментозной терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;(19):62–73. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/reabilitatsiya_patsientov_posle_insulta_kriterii_effektivnosti_i_faktory_uspekha_rol_fizicheskoy_ney.html. Kovalchuk V.V., Gusev A.O., Minnullin T.I., Nesterin K.V. Rehabilitation of patients after a stroke. Efficiency criteria and success factors: the role of physical, neuropsychological and drug therapy. *Effective Pharmacotherapy.* 2017;(19):62–73. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/reabilitatsiya_patsientov_posle_insulta_kriterii_effektivnosti_i_faktory_uspekha_rol_fizicheskoy_ney.html.
- Ghozy S., Reda A., Varney J., Elhawary A.S., Shah J., Murry K. et al. Neuroprotection in Acute Ischemic Stroke: A Battle Against the Biology of Nature. *Front Neurol.* 2022;13:870141. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.870141>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамшина Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(12):90–101. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-ipsikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/12/031997-729820111218>. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Kuramshina D.B. Molecular-biological basics of neuroprotection effects of magnesium. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(12):90–101. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-ipsikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/12/031997-729820111218>.
- Matossian V., Starkman S., Sanossian N., Stratton S., Eckstein M., Conwit R. et al. Quantifying the amount of greater brain ischemia protection time with pre-hospital vs. in-hospital neuroprotective agent start. *Front Neurol.* 2022;13:990339. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.990339>.
- Viola P., Gioacchini F.M., Astorina A., Pisani D., Scarpa A., Marciano G. et al. The pharmacological treatment of acute vestibular syndrome. *Front Neurol.* 2022;13:999112. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.999112>.
- Танашян М.М., Домашенко М.А. Новые возможности нейропротекции в лечение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Нервные болезни.* 2016;(1):16–21. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2016_16.pdf. Tanashyan M.M., Domashenko M.A. New possibilities of neuroprotection in the treatment of patients with acute disorders of cerebral circulation. *Nervous Diseases.* 2016;(1):16–21. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2016_16.pdf.

22. Maiti R., Agrawal N.K., Dash D., Pandey B.L. Effect of Pentoxifylline on inflammatory burden, oxidative stress and platelet aggregability in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Vascul Pharmacol.* 2007;47(2-3):118–124. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2007.05.004>.
23. Живолупов С.А., Вознюк И.А., Самарцев И.Н., Кравчук А.Ю., Бондаренко Ж.Э. Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейро-реабилитации. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(31):24–38. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/c6a/Zshivolupov.pdf>. Zhivolupov S.A., Voznyuk I.A., Samartsev I.N., Kravchuk A.Yu., Bondarenko Zh.E. Adaptive neuroplasticity associated with ischemic brain injury and its role in the recovery of patients after stroke: theoretical background for effective neurorehabilitation. *Effective Pharmacotherapy.* 2020;16(31):24–38. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/c6a/Zshivolupov.pdf>.
24. Сковрцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт.* 2006;(18):47–54. Режим доступа: https://mexidol.ru/files/2006_18_skvorcova_stahovskaya_narcissov.pdf. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Narcissov Ya.R., Bodykhov M.K., Kichuk I.V., Gudkova Yu.V. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Stroke.* 2006;(18):47–54. (In Russ.) Available at: https://mexidol.ru/files/2006_18_skvorcova_stahovskaya_narcissov.pdf.
25. Касаткин Д.С. Нейроваскулярная единица как точка приложения действия некоторых вазоактивных и нейропротективных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(9):103–107. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/9/1199772982012091103>. Kasatkin D.S. Neurovascular unit as a point of action of some vasoactive and neuroprotective drugs. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2012;112(9):103–107. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/9/1199772982012091103>.
26. Кухтевич И.И., Алешина Н.И., Левашова О.А. Активная нейропротективная терапия острого каротидного ишемического инсульта средней степени тяжести. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(12-2):38–42. <https://doi.org/10.17116/jnevro201411412238-42>. Kukhtevich I.I., Alechina N.I., Levashova O.A. The active neuroprotective therapy of acute carotid ischemic stroke of moderate severity. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(12-2):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201411412238-42>.
27. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта. *Медицинский совет.* 2016;(11):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-26-31>. Belskaya G.N., Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Neuroprotection influence on course of cerebral stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(11):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-26-31>.
28. Бельская Г.Н., Соколов М.А., Измайлов И.А., Власенко С.В., Ларина Н.В. Эффективность препарата Целлекс при использовании с системным тромболитом при ишемическом инсульте. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;(2):54–60. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/effektivnost_preparata_tselleks_pri_ispolzovanii_s_sistemnymtrombolizisom_pri_ishemicheskom_insulte.html. Belskaya G.N., Sokolov M.A., Izmailov I.A., Vlasenko S.V., Larina N.V. Efficacy of Cellex when used with systemic thrombolysis in ischemic stroke. *Effective Pharmacotherapy.* 2018;(2):54–60. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/effektivnost_preparata_tselleks_pri_ispolzovanii_s_sistemnymtrombolizisom_pri_ishemicheskom_insulte.html.
29. Володеева Е.А., Самарина С.Ю., Глотова М.Е., Куртин А.Н. Эффективность комплексной реабилитации пациентов, перенесших инсульт, с использованием препарата Целлекс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(8):34–41. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008134>. Volodeeva E.A., Samarina S.Yu., Glotova M.E., Kurtin A.N. Effectiveness of complex rehabilitation in post-stroke patients treated with Cellex. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(8):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008134>.
30. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербак М.М., Червинская А.Д., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):38–41. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172138-41>. Kotov S.V., Belova Yu.A., Scherbakova M.M., Chervinskaya A.D., Isakova E.V., Volchenkova T.V. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(2):38–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172138-41>.
31. Назаренко Д.А., Лутченко Е.Н. Опыт применения нейропептидного препарата Целлекс при дисфагии, развившейся вследствие ишемического инсульта в вертебрально-базиллярной системе. *Нервные болезни.* 2017;(1):47–51. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2017_47.pdf. Nazarenko D.A., Lutchenko E.N. Experience with the use of the neuropeptide drug Cellex in dysphagia resulting from ischemic stroke in the vertebralbasilar system. *Nervous Diseases.* 2017;(1):47–51. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2017_47.pdf.
32. Куликов А.Ю., Абдрашитова Г.Т. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства целлекс в лечении острого нарушения мозгового кровообращения. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2016;4(2):55–59. <https://doi.org/10.30809/phe.2.2016.4>. Kulikov A.Yu., Abdrashitova G.T. Pharmacoeconomic analysis of the use of Cellex in the treatment of acute cerebrovascular accident. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice.* 2016;4(2):55–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.30809/phe.2.2016.4>.
33. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Демин Т.В., Кнни К.С., Гайфутдинова Л.В., Малафеева Ю.А. Влияние препаратов мультимодального действия с метаболическим эффектом на функциональные исходы в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт, на примере применения препарата Целлекс. *Нервные болезни.* 2019;(4):3–10. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12129>. Khasanova D.R., Danilova T.V., Demin T.V., Knni K.S., Gaifutdinova L.V., Malafeeva Yu.A. Influence of multimodal drugs with a metabolic effect on functional outcomes in early neurorehabilitation of patients after ischemic stroke, using Cellex as an example. *Nervous Diseases.* 2019;(4):3–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12129>.

Информация об авторах:

Живолупов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; peroslava@yandex.ru

Самарцев Игорь Николаевич, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; alpinaigor@mail.ru

Information about the authors:

Sergey A. Zhivolupov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; peroslava@yandex.ru

Igor N. Samartsev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; alpinaigor@mail.ru

Комплексная реабилитация пациентов с постинсультной дисфункцией верхней конечности: рандомизированное контролируемое исследование

Е.В. Костенко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>, ekostenko58@mail.ru

Л.В. Петрова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>, ludmila.v.petrova@yandex.ru

И.В. Погонченкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>, pogonchenkovaiv@zdrav.mos.ru

Н.В. Непринцева¹, <http://orcid.org/0000-0003-4509-5552>, nataliya.nepr@gmail.com

С.Т. Шурупова¹, <http://orcid.org/0000-0003-3435-2664>, stshurupova@gmail.com

¹ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53

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

Резюме

Введение. Восстановление манипулятивной деятельности верхней конечности после ишемического инсульта (ИИ) требует разработки новых технологий, направленных на сенсомоторное обучение и переобучение. Снижение спастичности мышц верхней конечности рассматривают как необходимый компонент программы функционального восстановления кисти.

Цель. Оценить эффективность и безопасность комплексного применения реабилитационной технологии с виртуальной реальностью и биологической обратной связью «Перчатка-тренажер «SENSOREHAB» (РП) и ботулинического нейротоксина типа А (БТА) для восстановления предметно-манипулятивной функции руки в сравнении с индивидуальным комплексом лечебной физкультуры (ЛФК) в позднем восстановительном периоде ИИ.

Материалы и методы. В рандомизированное контролируемое исследование включены 76 пациентов, возраст $60,8 \pm 9,2$ года; давность перенесённого ИИ $8,1 \pm 1,3$ мес. Основная группа ($n = 42$) получала БТА с последующим использованием РП. Контрольная группа ($n = 34$) – индивидуальную ЛФК. Первичным результатом являлось изменение оценок по шкале Фугла – Мейера (FMA-UL), тесту оценки функции руки (ARAT), тесту с колышками и девятью отверстиями (NHPT). Вторичные результаты: динамика MRCS, MAS, MoCA, HADS, индекса Бартел и качества жизни (EuroQol-5D).

Результаты. Улучшение двигательной функции руки в основной группе по ARAT (увеличение на ≥ 4 балла) отмечено в 63,8% случаев, по шкале FMA-UL (увеличение на ≥ 7 баллов по разделам A–D) – у 65,5% пациентов ($p < 0,05$), по тесту NHPT – значимое нарастание скорости выполнения теста у 52,6% пациентов. Динамика EQ-5D-5 (ВАШ) по завершении лечения достигала в основной группе $72,3 \pm 5,7$ ($p = 0,03$). У пациентов контрольной группы статистически значимое улучшение отмечалось по показателям боли и EQ-5D-5 ($p < 0,05$).

Выводы. Комплексная программа медицинской реабилитации пациентов с постинсультной дисфункцией верхней конечности, включающая применение БТА и РП, значимо улучшает восстановление тонких движений кисти, функциональную независимость пациентов и качество их жизни.

Ключевые слова: инсульт, биологическая обратная связь, верхняя конечность, предметно-манипулятивная деятельность, инкобугулотоксин А, цифровые и информационно-коммуникативные технологии, реабилитационная перчатка

Благодарности. Грант Правительства г. Москвы № 0912-1/22.

Для цитирования: Костенко Е.В., Петрова Л.В., Погонченкова И.В., Непринцева Н.В., Шурупова С.Т. Комплексная реабилитация пациентов с постинсультной дисфункцией верхней конечности: рандомизированное контролируемое исследование. *Медицинский совет*. 2022;16(21):36–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-36-45>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comprehensive rehabilitation of patients with post-stroke upper limb dysfunction: a randomized controlled trial

Elena V. Kostenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>, ekostenko58@mail.ru

Liudmila V. Petrova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>, ludmila.v.petrova@yandex.ru

Irena V. Pogonchenkova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>, pogonchenkovaiv@zdrav.mos.ru

Natalia V. Neprintseva¹, <http://orcid.org/0000-0003-4509-5552>, nataliya.nepr@gmail.com

Svetlana T. Shurupova¹, <http://orcid.org/0000-0003-3435-2664>, stshurupova@gmail.com

¹ Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia

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

Abstract

Introduction. The restoration of manipulative activity of the upper limb after an ischemic stroke (IS) requires the development of new technologies aimed at sensorimotor training and retraining. Reduction of spasticity of the upper limb muscles is considered as a necessary component of the program of functional restoration of the hand.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of the integrated use of rehabilitation technology with virtual reality and biofeedback "SENSOREHAB simulator glove" (RG) and botulinum neurotoxin type A (BTA) to restore the subject-manipulative function of the hand in comparison with an individual complex of physical therapy in the late recovery period of IS.

Materials and methods. A randomized controlled trial included 76 patients, age 60.8 ± 9.2 years; the duration of the transferred IS was 8.1 ± 1.3 months. The main group ($n = 42$) received BTA with subsequent use of RP. The control group ($n = 34$) – individual physical therapy. The primary results were changes in the scores on the Fugl – Meyer scales (FMA-UL), the Action Research Arm Test (ARAT), the test with pegs and nine holes (NHPT). Secondary results: dynamics of MRCS, MAS, MoCA, HADS, Bartel index and quality of life (EuroQol-5D).

Results. Improvement of the motor function of the arm in the main group according to ARAT (an increase of ≥ 4 points) was noted in 63.8% of cases, on the FMA-UL scale (an increase of ≥ 7 points in sections A–D) – in 65.5% of patients ($p < 0.05$), according to the NHPT test – a significant increase in the speed of execution. The test was performed in 52.6% of patients. The dynamics of EQ-5D-5 (VAS) at the end of treatment reached 72.3 ± 5.7 in the main group ($p = 0.03$). In patients of the control group, a statistically significant improvement was noted in terms of pain and EQ-5D-5 ($p < 0.05$).

Conclusions. A comprehensive program of medical rehabilitation of patients with post-stroke upper limb dysfunction, including the use of BTA and RG, significantly improves the recovery of fine hand movements, functional independence of patients and their quality of life.

Keywords: stroke, biofeedback, upper limb, subject-manipulative activity, incobotulotoxin A, digital and information and communication technologies, rehabilitation glove

Acknowledgement. Moscow Government Grant No. 0912-1/22.

For citation: Kostenko E.V., Petrova L.V., Pogonchenkova I.V., Neprintseva N.V., Shurupova S.T. Comprehensive rehabilitation of patients with post-stroke upper limb dysfunction: a randomized controlled trial. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):36–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-36-45>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Церебральный инсульт (ЦИ) является третьей по значимости причиной инвалидности во всем мире [1, 2]. Среди факторов, ограничивающих повседневное функционирование людей после инсульта, ведущее место занимают двигательные нарушения (статолокомоторные, дисфункция верхней конечности), которые включают спастичность, слабость (спастический парез) и контрактуры, а также когнитивные и эмоциональные расстройства [3–7]. Полное восстановление двигательных функций к 6-му мес. после ЦИ достигается лишь в 20% случаев [8, 9], при этом восстановление тонких движений кисти происходит медленнее, чем восстановление движений в проксимальных отделах верхней конечности [10]. Известно, что сохранение даже минимальных двигательных нарушений в кисти сопровождается значительными трудностями выполнения тонких манипулятивных действий, имеющих важное значение для повседневного функционирования [11].

Спастичность в симптомокомплексе центрального пареза рассматривается как одно из проявлений синдрома верхнего мотонейрона и является сенсомоторным расстройством, связанным с нарушением произвольной активации мышц и изменениями механических свойств мышечных волокон [12–14]. Спастичность, независимо от степени ее выраженности, еще больше ограничивает функциональную активность и снижает эффективность реабилитации вследствие следующих причин:

- спазмированные мышцы имеют тенденцию оставаться в укороченном положении в течение более длительного времени,

- ограничение произвольной деятельности мышц-антагонистов [15].

Тонкие движения в кисти, обеспечивающие целенаправленную предметно-манипулятивную деятельность, являются многокомпонентным актом многоуровневой регуляции, включающей участие центральной и периферической нервной системы, сенсорных анализаторов, костно-суставной и мышечной системы [10, 16]. Восстановление манипулятивной деятельности верхней конечности требует разработки программ длительных, повторяющихся тренировок, направленных на сенсомоторное обучение и переобучение. В связи с этим, в последние годы для восстановления сложных навыков верхней конечности, имеющих отношение к реальной жизни, изучаются возможности мультимодальной реабилитации с активным участием пациента. В этом контексте традиционные методики дополняются технологиями с биологической обратной связью (БОС), информационно-коммуникативными технологиями (ИКТ) с виртуальной реальностью (ВР) и пр. [17, 18].

Одним из таких направлений является технология реабилитационных (сенсорных) перчаток (РП), которая применяется для поддержания взаимодействия человека и компьютера на основе движения рук и пальцев. В настоящее время разработаны различные РП, которые позволяют оценить положение рук и пальцев и на основании тактильной и кинестетической БОС тренировать основные движения руки [19–21].

Результаты ранее опубликованных исследований показали улучшение функции руки при тренировке конкретных задач, однако не было показано положительного

влияния на тонкие функции кисти [22]. В Кокрейновском обзоре не выявлено положительного влияния реабилитации с БР на функцию дистальных отделов руки при постинсультных парезах [23]. В обзоре S.H. Lin et al. [24] показано, что согласно Jebsen – Taylor hand function test реабилитация с применением БР и с сенсорной РП сопровождается лучшим восстановлением функции кисти, чем обычные повторные курсы реабилитации.

Учитывая, что повышенный мышечный тонус еще больше ограничивает уже сниженную двигательную активность и возможности сенсомоторной реабилитации, уменьшение выраженности спастичности можно рассматривать как необходимую составляющую реабилитационных программ. Сегодня специфическим методом лечения фокальной или мультифокальной спастичности, имеющим высокий уровень рекомендаций (А) и класс доказательности (I), является ботулинотерапия (БТ), представляющая собой регулярные инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) в мышцы, формирующие индивидуальный спастический паттерн. Обоснованность и целесообразность включения БТ в комплекс реабилитационных программ, направленных на снижение спастичности и восстановление тонкой манипулятивной активности верхней конечности, подтверждена рядом исследований последних лет [25–35].

БТА занимает важное место в комплексной терапии постинсультной спастичности. За последние десятилетия значительно укрепилась доказательная база эффективности и безопасности его клинического применения. Применению БТА посвящены многочисленные конференции и публикации, появились руководства по БТ, консенсусы, клинические рекомендации, выполнены рандомизированные и многоцентровые исследования, метаанализы¹ [36–39]. Увеличился перечень препаратов ботулотоксина для клинического применения. Так, если в 1990-е гг. на рынке были представлены только 2 препарата ботулотоксина типа А: онаботулотоксин А (Ботокс) и аботулотоксин А (Диспорт) и один типа В: римаботулотоксин В (Миоблок/Нейроблок), то в 2000-е гг. появились новые ботулотоксины типа А – инкоботулотоксин А (Ксеомин), Лантокс и Релатокс. В последние годы проведен ряд исследований, в которых доказаны эффективность и безопасность применения инкоботулотоксина А в лечении фокальной и мультифокальной постинсультной спастичности верхней конечности [31, 33, 40, 41].

Однако до настоящего времени продолжают обсуждаться оптимальные реабилитационные стратегии, и ряд исследований показывают эффективность и безопасность применения БТ комбинированной с роботизированными технологиями [42], двигательной терапией, вызванной ограничением движения (СІМТ) [43], позиционированием, пассивным и активным растяжением спастических мышц [2], функциональной электростимуляцией [44–46], ортезированием [47]. Но, по данным шотландских исследователей, использование ортезов для запястья и паль-

цев кисти в течение 4 нед. с применением реабилитационных мероприятий и без не показало существенных эффектов [48, 49].

Специфические тонкие постинсультные двигательные нарушения верхней конечности, требующие точных скоординированных целенаправленных движений, например, способность модулировать диапазон и усилия при движениях пальцев и кисти, обуславливают необходимость разработки новых комплексных технологий для функционального восстановления [50, 51].

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности комплексного применения реабилитационной технологии с виртуальной реальностью и биологической обратной связью «Перчатка-тренажер «SENSOREHAB» и ботулинического нейротоксина типа А (инкоботулотоксин А) для восстановления тонкой двигательной (предметно-манипулятивной) функции руки в сравнении с индивидуальным комплексом ЛФК в позднем восстановительном периоде ИИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование, одобренное ЛЭК ГАОУ «МНПЦ МРВСМ» ДЗМ (протокол № 3, 18.02.2021), было проведено на базе филиала № 7 ГАОУ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения г. Москвы (ГАОУ «МНПЦ МРВСМ» ДЗМ) совместно с кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Дизайн исследования приведен на *рисунке*.

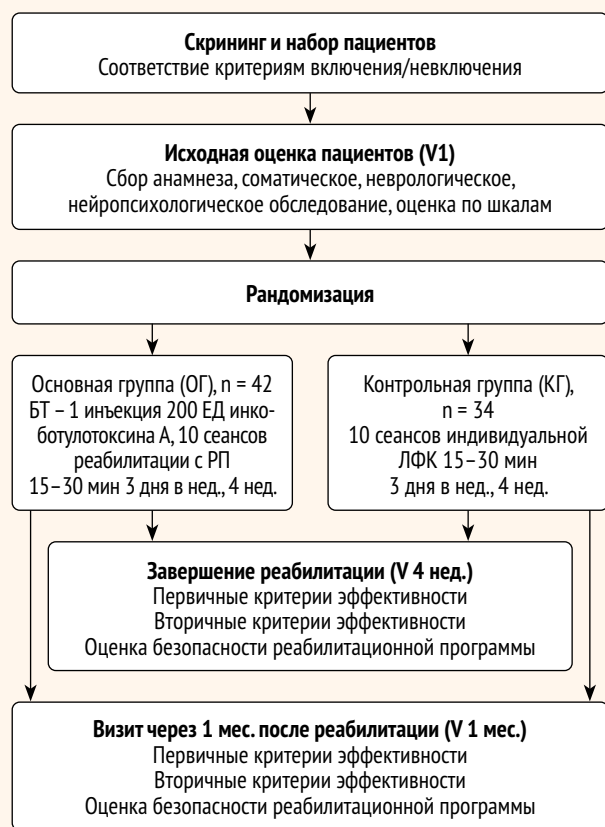
Отбор потенциальных участников исследования проводился из числа пациентов, направленных на медицинскую реабилитацию (МР) медицинскими организациями Москвы, согласно критериям включения в исследование (*табл. 1*). Все пациенты, включенные в исследование, имели фокальную спастичность кисти и запястья и нарушение предметно-манипулятивной деятельности легкой или умеренной степени выраженности.

Критерии не включения в исследование:

- Неврологические заболевания, вызывающие снижение мышечной силы или повышение мышечного тонуса в верхних конечностях.
- Выраженная контрактура и деформации верхней конечности.
- Применение других методик БОС для восстановления нарушенной функции верхней конечности в течение 30 дней, предшествующих визиту включения пациента.
- Применение БТА в течение 6 мес., предшествующих включению в исследование.
- Выраженные зрительные нарушения, снижение остроты зрения менее 0,2 на худшем глазу согласно таблице остроты зрения Сивцева.
- Сенсорная афазия, грубая моторная афазия.
- Повторный инсульт.
- Соматические заболевания в стадии декомпенсации.

¹ Spasticity in adults: Management using botulinum toxin. National Guidelines. Royal College of Physicians, 2009. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>.

- **Рисунок.** Методика и процедуры обследования (дизайн исследования)
 ● **Figure.** Methodology and procedures for examination (study design)



- Злоупотребление алкоголем, наркотиками.
- Беременность и лактация.

Методом таблицы случайных чисел пациенты были рандомизированы в 2 группы – основная (ОГ) и контрольная (КГ), сопоставимые по полу, возрасту, клиническим проявлениям (табл. 2).

Пациентам обеих групп исследования проводили базовую терапию в соответствии со Стандартами оказания медицинской помощи.

Пациентам, включенным в ОГ, для уменьшения спастичности проводилась одна инъекционная сессия БТА (инкоботулотоксин А) под ультразвуковым контролем. Суммарная доза БТА на одну инъекционную сессию составила 200 ЕД инкоботулотоксина А. Инъектируемые мышцы: *m. flexorcarpiradialis* – 50 ЕД; *m. Flexor carpi ulnaris* – 40 ЕД; *m. Flexor digitorum profundus* – 40 ЕД; *m. Flexor digitorum superficialis* – 40 ЕД; *m. Flexor pollicis longus* – 20 ЕД; *m. adductorpollicis* – 10 ЕД.

Через 7 дней после проведения БТ для восстановления предметно-манипулятивной деятельности руки пациентам ОГ было проведено 10 занятий с применением РП «SENSOREHAB» с ВР и БОС в течение 20–30 мин 3 раза в нед. (4 нед.).

В КГ пациенты получали МР (в т. ч. занятия индивидуальной ЛФК для верхней конечности по 20–30 мин 3 раза в нед., 4 нед.) за исключением РП.

- **Таблица 1.** Критерии включения в исследование
 ● **Table 1.** Eligibility criteria for enrolment in the study

Оцениваемый показатель	Критерии включения
Пол	Женщины/мужчины
Возраст	45–75 лет
Локализации и характер ИИ	Первый супратенториальный ИИ в бассейне средней мозговой артерии, правое/левое полушарие, подтвержденный КТ/МРТ
Речевые функции, контакт с пациентом	Отсутствие речевых нарушений, полный контакт с пациентом
Давность ИИ	6–12 мес.
Мышечная сила	3–4 балла по шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale, MRCs)*
Спастичность	≤3 баллов по модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS) [52]
Органы чувств	Глубокая чувствительность, кинестетическое чувство, зрение, слух полностью сохранены
Когнитивные функции	>20 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [53]
Тревога и депрессия	<11 баллов по разделам «Тревога» и «Депрессия» Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [54]
Информированное согласие и протокол исследования	Добровольное информированное согласие на участие в исследовании и соблюдение протокола исследования

* MRCs: Medical Research Council Scale. Available at: <https://mrc.ukri.org/research/facilities-and-resources-for-researchers/mrc-scales/>.

Описание реабилитационной технологии

РП «SENSOREHAB» основана на визуальной и кинестетической БОС, реализуемой посредством набора когнитивных интерактивных компьютерных игр (КИ), управляемых движениями кисти и пальцев. Сложность КИ классифицируется в соответствии с предполагаемыми движениями. В каждой КИ для достижения результата необходимо выполнить задачу, связанную с конкретным движением.

Для проведения процедуры рука размещается и фиксируется в РП со встроенными чувствительными элементами, обеспечивающими сверхточное управление. Сенсор отслеживает движение и положение дистальной части руки и распознает пронацию/супинацию предплечья, сгибание/разгибание запястья и радиально-локтевое отклонение запястья в вертикальной и горизонтальной плоскости, а также сгибание/разгибание пальцев и сложные комбинированные движения. Датчик в устройстве определяет трехмерную ориентацию дистального отдела руки, а 5 датчиков оценивают степень сгибания пальцев.

Система модулирует и корректирует уровень сложности в соответствии с достижениями пациента так, чтобы результативность приближалась к эталонной. Уровень сложности может быть изменен положением цели, продолжительностью и скоростью ее перемещения или иным способом.

● **Таблица 2.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
 ● **Table 2.** Demographic and clinical characteristics of patients enrolled in the study

Параметр	Основная группа (n = 42)	Контрольная группа (n = 34)
Женщины/мужчины, n (%)	23/19 (54,8/45,2)	19/15 (55,9/44,1)
Возраст, лет	60,2 ± 2,5	61,1 ± 3,6
Локализация ИИ • правое/левое полушарие, n (%)	14/28 (33,3/66,7)	11/23 (32,4/67,6)
Давность инсульта, мес.	8,5 ± 1,4	7,9 ± 1,5
Подтипы по TOAST, n (%) • Атеротромботический • Кардиоэмболический • Лакунарный • Неуточненный	19 (45,2) 9 (21,4) 8 (19,1) 6 (14,3)	16 (47,1) 7 (20,1) 7 (20,1) 4 (11,8)
Гемипарез: справа/слева	28/14 (66,7/33,3)	23/11 (67,6/32,4)
Мышечная сила, баллы верхняя конечность • проксимально • дистально нижняя конечность • проксимально • дистально	3,3 ± 0,4 3,2 ± 0,3 3,9 ± 0,2 3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,6 3,1 ± 0,5 3,5 ± 0,5 3,1 ± 0,5
Спастичность, баллы верхняя конечность • проксимально • дистально нижняя конечность • проксимально • дистально	2,2 ± 0,1 2,7 ± 0,3 1,9 ± 0,2 2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,2 2,6 ± 0,2 1,7 ± 0,2 2,0 ± 0,1
MoCA, баллы	25,2 ± 2,1	25,4 ± 1,7
HADS, баллы • Депрессия • Тревога	9,6 ± 2,2 9,7 ± 2,3	9,4 ± 2,1 9,6 ± 2,1
Индекс Бартел, баллы	59,4 ± 5,6	61,7 ± 6,2
EuroQol-5D (ВАШ), баллы	47,4 ± 6,3	46,9 ± 4,2

Оценка эффективности проводилась на основании набора шкал и методов (табл. 3). Побочные эффекты и нежелательные явления оценивали на каждом визите.

К *первичным критериям эффективности* МР (табл. 3) относили улучшение двигательной функции верхней конечности и ее предметно-манипулятивной деятельности, оцененное по следующим шкалам: прирост баллов по FMA (разделы А–D ≥7 баллов), ARAT (≥5 баллов) и тесту NHPT (ускорение выполнения задания на 4 сек) и уменьшение выраженности спастичности по MAS ≥1 балл.

Вторичными критериями эффективности МР (табл. 3) были изменения выраженности пареза (MRCS), боли (ВАШ), качества жизни (EuroQol – EQ-5D-5L), улучшение функциональной независимости (прирост БИ ≥4 балла), а для ОГ – также % правильно выполненных заданий. После 10 сеансов и через 1 мес. после МР проводилась повторная оценка.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием Statistica 7,0 и Microsoft Excel. Распределение данных оценивалось по критерию Шапиро – Уилка. Параметрические количественные данные были представлены средними значениями и стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$). Непараметрические количественные и ранговые переменные – медианой и межквартильным интервалом (Me [P25; P75]).

В зависимости от распределения сравнение средних в двух независимых выборках проводилось при помощи t-теста или U-критерия Манна – Уитни, в двух парных выборках – при помощи t-теста для зависимых выборок или критерия Уилкоксона. Корреляционная связь между показателями в зависимости от распределения определялась с помощью коэффициента Пирсона или Спирмена. Уровень статистической значимости был $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичные критерии эффективности

Шкала FMA-UE, ARAT, NHPT. Оценка двигательной функции руки через 4 нед. после окончания курса МР среди пациентов ОГ выявила улучшение тонких двигательных функций кисти, о чем свидетельствовало увеличение суммы баллов по шкале FMA dist и FMA total ($p < 0,05$). Прирост значений по FMA dist составил 6,3 балла, не достигая 0,7 балла до минимальных клинически значимых различий – МКЗР (≥7 баллов). В КГ наблюдалась тенденция к улучшению по разделу FM total, так, если в начале МР группы исследования

● **Таблица 3.** Методы оценки эффективности
 ● **Table 3.** Efficiency evaluation methods

Изучаемая функция	Методика обследования
Первичные критерии эффективности	
Двигательная функция верхней конечности	• Шкала Fugl – Meyer для руки (FMA-UE) [55]; • шкала ARAT [56]; • тест с колышками и девятью отверстиями (NHPT) [57]
Спастичность	Модифицированная шкала Эшворта (MAS) [52]
Вторичные критерии эффективности	
Мышечная сила	Шкала Комитета медицинских исследований (MRCS)
Боль в паретичной конечности	Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли [58]
Функциональная независимость	Индекс Бартел (БИ) с анализом суммы баллов и отдельно разделов: прием пищи, купание, уход за собой, одевание [59]
Качество жизни	Европейский опросник качества жизни EuroQol EQ-5D-5L (версия 1,0, 2011 в сочетании с визуальной аналоговой шкалой) [60]
Точность выполнения ИМК-задач (для ОГ)	% правильно выполненных заданий

Примечание: ИМК – интерфейс мозг-компьютер.

не различались между собой, то по завершении исследования наблюдали значимые ($p < 0,05$) различия между ОГ и КГ по FMA-UE total и FMA-UE dist (табл. 4).

Аналогично прирост баллов по ARAT среди пациентов ОГ приблизился к МКЗР (5,5 балла, достоверность различий между ОГ и КГ $p < 0,05$).

В ОГ значимое улучшение двигательной функции по FMA отмечено у 65,5% пациентов, по ARAT – в 63,8% случаев. В КГ эти показатели составили 27,1 и 26,5% соответственно. В обеих группах имела положительная средней силы связь между улучшением функции кисти по ARAT и исходно легким парезом ($r \geq 0,5$, $p < 0,05$).

При оценке NHPT в ОГ в отличие от КГ было получено значимое ($p < 0,05$) нарастание быстроты выполнения теста, увеличение скорости выполнения NHPT пациентами ОГ в 4 раза ($16,2 \pm 3,6$ сек) превысило МКЗР (табл. 4).

Вторичные критерии эффективности

Спаستичность. Анализ динамики выраженности спастичности показал ее значимое ($p < 0,05$) снижение в ОГ на $1,5 \pm 0,1$ балла, оцененное по завершении лечения и через месяц последующего наблюдения, что превысило МКЗР на 0,5 балла и достоверно ($p < 0,05$) отличалось от КГ. Выявлена отрицательная средней силы взаимосвязь между выраженностью спастичности и функциональным улучшением двигательной функции руки по шкалам ARAT ($r \geq -0,56$, $p < 0,05$) и FMA dist ($r \geq -0,58$, $p < 0,05$) у пациентов ОГ.

Мышечная сила. Динамика прироста силы в каждой группе мышц (сгибатели плеча, разгибатели локтя, сгибатели запястья и пальцев, супинаторы предплечья, пронаторы предплечья) не различалась между ОГ и КГ и составила 0,6 балла в ОГ и 0,5 балла в КГ по сравнению с исходным уровнем (табл. 4, $p > 0,05$).

Боль. Уровень боли исходно у пациентов обеих групп соответствовал пограничным значениям между слабой и умеренной болью, через 4 нед. по завершении МР как в ОГ, так и в КГ выраженность боли соответствовала легкой степени. Однако, при последующем наблюдении, через 1 мес. по завершении МР у пациентов ОГ отмечена тенденция к дальнейшему снижению выраженности боли. При этом число пациентов ОГ, отметивших отсутствие болевого синдрома к концу периода наблюдения, составило 44,2%, тогда как в КГ таковых было 21,7%.

Индекс Бартел. В ОГ к концу МР отмечалось достоверное улучшение функциональной независимости, оцененное по БИ, сохранявшееся и через 1 мес. последующего наблюдения. Динамика была обусловлена улучшением по разделам одевание (на 56%), прием пищи (на 54%), прием ванны (на 60%) и пользование туалетом (на 46%). В КГ значимой динамики не было (табл. 4).

Качество жизни. Проблемы со здоровьем по опроснику EuroQoL-5D были выявлены у всех пациентов. В обеих группах отмечались трудности ухода за собой (55,6%), беспокойство и сниженный эмоциональный фон (47,7%), проблемы в повседневной деятельности (42,0%), умеренная боль и дискомфорт (33%).

В начале исследования показатели, отражающие качество жизни, не различались между ОГ и КГ ($46,4 \pm 6,6$

и $46,8 \pm 4,4$ балла). После МР оценка качества жизни в ОГ стала достоверно выше, $p < 0,05$. Дальнейшее наблюдение показало устойчивый положительный эффект МР в обеих группах (табл. 4).

Продолжительность тренировки. Средняя продолжительность тренировки увеличилась с 10 мин на первом сеансе до 25 мин на последнем сеансе. Среднее

● **Таблица 4.** Эффективность комплексной реабилитации пациентов с постинсультной дисфункцией верхней конечности (первичные и вторичные критерии эффективности)

Шкалы	Визиты		
	V1	V2	V3
Первичные критерии эффективности МР			
Основная группа (n = 42)			
FMA-UE total, баллы	$52,6 \pm 1,7$	$59,6 \pm 1,3^*$	$60,6 \pm 1,6^*$
FMA-UE prox, баллы	$31,2 \pm 1,2$	$34,1 \pm 0,7^*$	$34,5 \pm 0,9^*$
FMA-UE dist, баллы	$21,4 \pm 0,5$	$26,4 \pm 0,6^*$	$27,7 \pm 0,7^*$
ARAT, баллы	$43,5 \pm 3,4$	$48,9 \pm 3,5^*$	$49,0 \pm 3,0^*$
NHPT, сек	$37,5 \pm 6,3$	$21,3 \pm 2,7^*$	$22,5 \pm 3,5^*$
Спастичность, верхняя конечность, дистально, баллы	$2,7 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4^*$	$1,0 \pm 0,2^*$
Продолжительность тренировки, мин	10,0 (1,5–22,0)	25,0 (4,5–35,0)	-
Эффективное время тренировки, мин	16,5 (12,5–20,1)	32,1* (23,9–37,9)	-
Контрольная группа (n = 34)			
FMA-UE total, баллы	$53,5 \pm 1,8$	$54,8 \pm 2,0$	$56,9 \pm 2,4$
FMA-UE prox, баллы	$32,1 \pm 2,3$	$32,5 \pm 2,2$	$33,5 \pm 2,1$
FMA-UE dist, баллы	$21,4 \pm 0,8$	$23,3 \pm 1,7$	$23,4 \pm 1,2$
ARAT, баллы	$42,9 \pm 3,0$	$44,3 \pm 3,1$	$44,2 \pm 3,0$
NHPT, сек	$35,9 \pm 5,8$	$29,4 \pm 4,2$	$28,7 \pm 4,1$
Спастичность, баллы	$2,6 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$
Вторичные критерии эффективности МР			
Основная группа (n = 42)			
Мышечная сила, баллы	$3,2 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,4$
Боль, баллы	$3,8 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,8^*$	$1,6 \pm 0,8^*$
Индекс Бартел, баллы	$58,2 \pm 6,6$	$75,6 \pm 5,6^*$	$77,8 \pm 5,6^*$
EQ-5D-5 (ВАШ), баллы	$46,4 \pm 6,6$	$67,8 \pm 5,8^*$	$72,3 \pm 5,7^*$
Контрольная группа (n = 34)			
Мышечная сила, баллы	$3,1 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,8$
Боль, баллы	$3,7 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,5^*$	$2,5 \pm 0,8^*$
Индекс Бартел, баллы	$60,9 \pm 5,8$	$73,1 \pm 5,7$	$75,5 \pm 5,3$
EQ-5D-5 (ВАШ), баллы	$46,7 \pm 4,5$	$54,3 \pm 4,6$	$61,6 \pm 4,7^*$

Примечание: достоверность различий * $p < 0,05$.

и $46,8 \pm 4,4$ балла). После МР оценка качества жизни в ОГ стала достоверно выше, $p < 0,05$. Дальнейшее наблюдение показало устойчивый положительный эффект МР в обеих группах (табл. 4).

Продолжительность тренировки. Средняя продолжительность тренировки увеличилась с 10 мин на первом сеансе до 25 мин на последнем сеансе. Среднее

эффективное время увеличилось с 7,5 мин на первом занятии до 18,1 мин на последнем занятии. Общее время и общее эффективное время тренировки составило 203 и 190 мин (табл. 4).

У 28,5% пациентов ОГ наблюдалось улучшение быстроты выполнения заданий, однако 100% достижения результатов не было, в связи с чем им было рекомендовано продолжить МР до 15–20 сеансов.

Безопасность РП. При проведении реабилитации с РП и применением БТА ухудшения общего состояния, изменений показателей системной гемодинамики не выявлено. Наиболее частым нежелательным явлением (77,7%) было утомление к концу занятия. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования было изучение эффективности комплексной реабилитации в отношении функционального использования верхней конечности (предметно-манипулятивной деятельности кисти) у пациентов со спастическим парезом легкой и средней степени выраженности в позднем восстановительном периоде ИИ. Эта категория пациентов, как правило, имеет высокий реабилитационный потенциал и благоприятный реабилитационный прогноз для восстановления точных и тонких движений кисти и пальцев, взаимосвязанных с выполнением сложных мануальных действий, необходимых при самообслуживании, уходе за собой, досуге или работе, что повышает качество их жизни и функциональную независимость.

Комплексность реабилитационной программы с включением БТА и РП позволяет повысить эффективность двигательной реабилитации и достичь восстановления навыков предметно-манипулятивной деятельности, необходимой для бытовой и профессиональной активности [61]. В основе методики лежит нейросенсорное обучение и переобучение, позволяющее улучшить весь спектр целенаправленных тонких движений, что, вероятно, способствует активации других отделов головного мозга и приводит к более выраженному улучшению по сравнению с только силовой тренировкой [17, 61, 62].

Достаточный объем функциональной деятельности кисти является необходимым условием для восстановления тонких и сложных мануальных навыков. В настоящем исследовании показано, что применение РП в условиях уменьшения спастичности позволяет достоверно улучшить двигательную функцию кисти, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [32, 33]. В ОГ применение БТА и РП с повторяющейся тренировкой предплечья, кисти и пальцев и использованием компьютерных интерактивных игр с ВР сопровождалось улучшением тонких движений кисти, которое устойчиво сохранялось в течение 1 мес. после завершения МР. Несмотря на то что прирост по FMA не достиг 0,7 баллов в ОГ до МКЗР, имелись достоверные различия в приросте по сравнению с КГ и, учитывая результаты предыдущих исследований, в которых прирост FMA был

3,5–4,5 балла [63], достигнутое улучшение можно считать хорошим. Прирост значений по ARAT в ОГ также приблизился к МКЗР и был значимо выше, чем в КГ. Как достижение МКЗР можно рассматривать и сочетание прироста значений по FMA и ARAT с % успешно выполненными заданиями и сокращением времени на выполнение NHPT на 30% от исходного.

В результате тренировок с РП в условиях снижения ограничивающего влияния спастичности более эффективными становились движения руки при достижении и взаимодействии с целью, о чем свидетельствовали улучшенная проксимальная стабильность, плавность и эффективность пути движения руки к цели, что отражало улучшение нейромоторного контроля [61].

Также в исследовании показан положительный эффект комплексной реабилитации в отношении проксимальных отделов паретичной руки, что можно объяснить увеличением площади возбуждения с захватом соседних для проекции кисти зон во время занятий РП [9, 61, 64].

После курса комплексной МР отмечено значимое улучшение функциональной независимости по БИ. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями, в которых установлено улучшение по ряду разделов БИ при использовании терапии, ограничивающей движение здоровой конечности (CIMT), по сравнению с обычной терапией [65].

В последние годы изучается возможность включения EuroQoL для оценки эффективности реабилитации, включая реабилитацию с ВР [22, 66]. Реабилитация с применением ВР по сравнению с обычной реабилитацией значительно изменяет показатели «ограничения роли из-за физической проблемы» по опроснику Краткого обследования состояния здоровья, повышает мотивацию к восстановлению [61]. В настоящем исследовании показано, что комплексная МР, включающая БТ и РП, достоверно улучшала качество жизни по EuroQoL-5D, которое сохранялось в течение 1 мес. последующего наблюдения [24, 67–69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексная программа МР пациентов с постинсультной дисфункцией верхней конечности при легкой и средней степени выраженности спастического пареза, включающая применение БТА (инкоблотоксин А) и инновационной информационно-коммуникативной реабилитационной технологии РП с ВР и БОС, значимо улучшает восстановление тонких движений кисти (предметно-манипулятивной деятельности), функциональную независимость пациентов и качество их жизни. Вмешательства, направленные на снижение спастичности следует рассматривать как необходимый компонент достижения эффективности функционального восстановления.

В связи с полученными результатами, доказывающими эффективность улучшения предметно-манипулятивной деятельности у пациентов, в программу реабилитации которых была включена БТ в комплексе с реабилитационной технологией РП, целесообразно рассмотреть

возможность проведения повторных циклов БТ при сохранении у пациентов спастичности ≥ 2 баллов по MAS и реабилитационного потенциала.

Проведение дальнейших исследований, направленных на разработку реабилитационных программ для пациентов с неглубоким постинсультным спастическим парезом, имеющих высокую вероятность восстановления

до возможности полноценной социальной, профессиональной и бытовой интеграции вследствие восстановления предметно-манипулятивной деятельности, представляется актуальной научно-практической задачей.



Поступила / Received 19.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2022

Принята в печать / Accepted 11.10.2022

Список литературы / References

- Hankey G.J. The global and regional burden of stroke. *Lancet Glob Health*. 2013;1(5):e239–e240. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70095-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70095-0).
- Salazar A.P., Pinto C., Ruschel Mossi J.V., Figueiro B., Lukrafka J.L., Pagnussat A.S. Effectiveness of static stretching positioning on post-stroke upper-limb spasticity and mobility: Systematic review with meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;62(4):274–282. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.004>.
- Norrving B., Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology*. 2013;80(3 Suppl. 2):S5–S12. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182762397>.
- Brainin M. Poststroke spasticity: Treating the disability. *Neurology*. 2013;80(2):S1–S4. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182762397>.
- Пандьян А.Д., Херменс Х.Дж., Конвей Б.А. (ред.) *Нейрореабилитация. Спастичность и контрактуры в клинической практике и исследованиях*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 336 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5954-6-RR-2021-1-336>.
- Pandyan A.D., Hermens H.J., Conway B.A. (eds.) *Neurological Rehabilitation. Spasticity and Contractures in Clinical Practice and Research*. 1st ed. CRC Press; 2017. <https://doi.org/10.1201/9781315374369>.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н., Костенко Е.В. *Спастичность: клиника, диагностика и комплексная реабилитация с применением ботулинотерапии*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 288 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5337-7-SPA-2020-1-288>.
- Gusev E.I., Boyko A.N., Kostenko E.V. *Spasticity: clinic, diagnosis and comprehensive rehabilitation with the use of botulinum therapy*. 2nd ed., Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 288 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-5337-7-SPA-2020-1-288>.
- Li S. Spasticity, Motor Recovery, and Neural Plasticity after Stroke. *Front Neurol*. 2017;8:120. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00120>.
- Nakayama H., Jørgensen H.S., Raaschou H.O., Olsen T.S. Compensation in recovery of upper extremity function after stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(8):852–857. [https://doi.org/10.1016/0003-9993\(94\)90108-2](https://doi.org/10.1016/0003-9993(94)90108-2).
- Meyer S., Karttunen A.H., Thijs V., Feys H., Verheyden G. How do somatosensory deficits in the arm and hand relate to upper limb impairment, activity, and participation problems after stroke? A systematic review. *Phys Ther*. 2014;94(9):1220–1231. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130271>.
- Hara Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. *J Nippon Med Sch*. 2015;82(1):4–13. <https://doi.org/10.1272/jnms.82.4>.
- Roby-Brami A., Jarrassé N., Parry R. Impairment and Compensation in Dexterous Upper-Limb Function After Stroke. From the Direct Consequences of Pyramidal Tract Lesions to Behavioral Involvement of Both Upper-Limbs in Daily Activities. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:662006. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.662006>.
- Li S., Francisco G.E. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:192. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00192>.
- Pandyan A.D., Gregoric M., Barnes M.P., Wood D., Van Wijck F., Burridge J. et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil*. 2005;27(1–2):2–6. <https://doi.org/10.1080/09638280400014576>.
- Dietz V., Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):725–733. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70193-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70193-X).
- Barnes M. An overview of the clinical management of spasticity. In: Barnes M., Johnson G. (eds.) *Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity: Clinical Management and Neurophysiology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544866.002>.
- Barow E., Pinnschmidt H., Boutitie F., Königsberg A., Ebinger M., Endres M. et al. Symptoms and probabilistic anatomical mapping of lacunar infarcts. *Neurol Res Pract*. 2020;2(2):21. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00068-y>.
- Ambrosini E., Peri E., Nava C., Longoni L., Monticone M., Pedrocchi A. et al. A multimodal training with visual biofeedback in subacute stroke survivors: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(1):24–33. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05847-7>.
- Lee S.H., Lee J.Y., Kim M.Y., Jeon Y.J., Kim S., Shin J.H. Virtual Reality Rehabilitation With Functional Electrical Stimulation Improves Upper Extremity Function in Patients With Chronic Stroke: A Pilot Randomized Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99(8):1447–1453.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.01.030>.
- De Arriba-Pérez F., Caeiro-Rodríguez M., Santos-Gago J.M. Collection and Processing of Data from Wrist Wearable Devices in Heterogeneous and Multiple-User Scenarios. *Sensors (Basel)*. 2016;16(9):1538. <https://doi.org/10.3390/s16091538>.
- Caeiro-Rodríguez M., Otero-González I., Mikic-Fonte F.A., Llamas-Nistal M. A Systematic Review of Commercial Smart Gloves: Current Status and Applications. *Sensors (Basel)*. 2021;21(8):2667. <https://doi.org/10.3390/s21082667>.
- Henderson J., Condell J., Connolly J., Kelly D., Curran K. Review of Wearable Sensor-Based Health Monitoring Glove Devices for Rheumatoid Arthritis. *Sensors (Basel)*. 2021;21(5):1576. <https://doi.org/10.3390/s21051576>.
- Shin J.H., Kim M.Y., Lee J.Y., Jeon Y.J., Kim S., Lee S. et al. Effects of virtual reality-based rehabilitation on distal upper extremity function and health-related quality of life: a single-blinded, randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2016;13(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0125-x>.
- Laver K.E., Lange B., George S., Deutsch J.E., Saposnik G., Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD008349. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub4>.
- Lin S.H., Dionne T.P. Interventions to Improve Movement and Functional Outcomes in Adult Stroke Rehabilitation: Review and Evidence Summary. *J Particip Med*. 2018;10(1):e3. <https://doi.org/10.2196/jopm.8929>.
- Акжигитов Р.Г., Алекаян Б.Г., Алферова В.В., Белкин А.А., Беляева И.А., Бойцов С.А. и др. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171>.
- Akzhigitov R.G., Alekayan B.G., Alferova V.V., Belkin A.A., Belyaeva I.A., Boytsov S.A. et al. *Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: clinical guidelines*. 2022. (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171>.
- Hara T., Abo M., Hara H., Kobayashi K., Shimamoto Y., Samizo Y. et al. Effects of botulinum toxin A therapy and multidisciplinary rehabilitation on upper and lower limb spasticity in post-stroke patients. *Int J Neurosci*. 2017;127(6):469–478. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1196204>.
- Hara T., Momosaki R., Niimi M., Yamada N., Hara H., Abo M. Botulinum Toxin Therapy Combined with Rehabilitation for Stroke: A Systematic Review of Effect on Motor Function. *Toxins (Basel)*. 2019;11(12):707. <https://doi.org/10.3390/toxins11120707>.
- Hara T., Abo M., Hara H., Sasaki N., Yamada N., Niimi M., Shimamoto Y. The Effect of Repeated Botulinum Toxin A Therapy Combined with Intensive Rehabilitation on Lower Limb Spasticity in Post-Stroke Patients. *Toxins (Basel)*. 2018;10(9):349. <https://doi.org/10.3390/toxins10090349>.
- Dong Y., Wu T., Hu X., Wang T. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(2):256–267. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.16.04329-X>.
- Veverka T., Hluštík P., Otruba P., Hok P., Opavský R., Zapletalová J., Kaňovský P. Cortical somatosensory processing after botulinum toxin therapy in post-stroke spasticity. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(25):e26356. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026356>.
- Bensmail D., Wissel J., Laffont I., Simon O., Scheschonka A., Flatau-Baqué B. et al. Efficacy of incobotulinumtoxinA for the treatment of adult lower-limb post-stroke spasticity, including pes equinovarus. *Ann Phys Rehabil Med*. 2021;64(2):101376. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.03.005>.
- Kaňovský P., Elovic E.P., Munin M.C., Hanschmann A., Pulte I., Althaus M. et al. Sustained efficacy of incobotulinumtoxinA repeated injections for upper-limb post-stroke spasticity: A post hoc analysis. *J Rehabil Med*. 2021;53(1):jrm00138. <https://doi.org/10.2340/16501977-2760>.
- Masakado Y., Abo M., Kondo K., Saeki S., Saitoh E., Dekundy A. et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA in post-stroke upper-limb spasticity in Japanese subjects: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study (J-PURE). *J Neurol*. 2020;267(7):2029–2041. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09777-5>.
- Marciniak C., Munin M.C., Brashear A., Rubin B.S., Patel A.T., Slawek J. et al. IncobotulinumtoxinA Efficacy and Safety in Adults with Upper-Limb Spasticity Following Stroke: Results from the Open-Label Extension Period of a Phase 3 Study. *Adv Ther*. 2019;36(1):187–199. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0833-7>.
- Хатькова С.Е., Байкова А., Мезоноб П., Хасанова Д.Р. Влияние комплексного лечения спастичности верхней конечности, включающего повторные инъекции ботулинического токсина типа А, на достижение целей, ориентированных на нужды пациента, в реальной клинической практике: результаты международного проспективного, наблюдательного исследования спастичности верхней конечности ULIS-III в российской подгруппе

- пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):39–48. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111139>.
36. Ward A.B. *Handbook of the management of adult spasticity course*. Stoke on Trent; 2008.
37. Rosales R.L., Chua-Yap A.S. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(4):617–623. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0869-3>.
38. Simpson D.M., Gracies J.M., Graham H.K., Miyasaki J.M., Naumann M., Russman B. et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1691–1698. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000311391.00944.c4>.
39. Wissel J., Ward A.B., Erztgaard P., Bensmail D., Hecht M.J., Lejeune T.M. et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med*. 2009;41(1):13–25. <https://doi.org/10.2340/16501977-0303>.
40. Barnes M., Schnitzler A., Medeiros L., Aguilar M., Lehnert-Batar A., Minnassch P. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies – a randomized parallel-group study. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(4):295–302. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01354.x>.
41. Kanovsky P., Slawek J., Denes Z., Platz T., Sassini I., Comes G., Grafe S. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(5):259–265. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181b13308>.
42. Hung J.W., Chen Y.W., Chen Y.J., Pong Y.P., Wu W.C., Chang K.C., Wu C.Y. The Effects of Distributed vs. Condensed Schedule for Robot-Assisted Training with Botulinum Toxin A Injection for Spastic Upper Limbs in Chronic Post-Stroke Subjects. *Toxins (Basel)*. 2021;13(8):539. <https://doi.org/10.3390/toxins13080539>.
43. Nasb M., Shah S.Z.A., Chen H., Youssef A.S., Li Z., Dayoub L. et al. Constraint-Induced Movement Therapy Combined With Botulinum Toxin for Post-stroke Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2021;13(9):e17645. <https://doi.org/10.7759/cureus.17645>.
44. He Y.L., Gao Y., Fan B.Y. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation combined with rehabilitation training for treatment of post-stroke limb spasticity. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17261. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017261>.
45. Intiso D., Santamato A., Di Rienzo F. Effect of electrical stimulation as an adjunct to botulinum toxin type A in the treatment of adult spasticity: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2017;39(21):2123–2133. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1219398>.
46. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Энеева М.А. Функциональная электростимуляция в комплексной реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью нижней конечности. *Доктор.Ру*. 2014;13:15–21. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnaya-elektrostimulyatsiya-v-kompleksnoy-reabilitatsii-patsientov-s-postinsulturnoy-spastichnostyu-nizhney-konechnosti>.
47. Mills P.B., Finlayson H., Sudol M., O'Connor R. Systematic review of adjunct therapies to improve outcomes following botulinum toxin injection for treatment of limb spasticity. *Clin Rehabil*. 2016;30(6):537–548. <https://doi.org/10.1177/0269215515593783>.
48. Ashford S., Turner-Stokes L. Goal attainment for spasticity management using botulinum toxin. *Physiother Res Int*. 2006;11(1):24–34. <https://doi.org/10.1002/pri.36>.
49. Хасанова Д.Р., Агафонова Н.В., Старостина Г.Х., Крылова Л.В. Постинсультная спастичность. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):31–36. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/postinsulturnaya-spastichnost>.
50. Patel P., Kaingade S.R., Wilcox A., Lodha N. Force control predicts fine motor dexterity in high-functioning stroke survivors. *Neurosci Lett*. 2020;729:135015. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135015>.
51. Coleman E.R., Moudgal R., Lang K., Hyacinth H.I., Awosika O.O., Kissela B.M., Feng W. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(12):59. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0686-6>.
52. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67(2):206–207. <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>.
53. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
54. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.
55. Fugl-Meyer A.R., Jääskö L., Leyman I., Olsson S., Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7(1):13–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1135616/>.
56. McDonnell M. Action research arm test. *Aust J Physiother*. 2008;54(3):220. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(08\)70034-5](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(08)70034-5).
57. Mathiowetz V., Volland G., Kashman N., Weber K. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. *Am J Occup Ther*. 1985;39(6):386–391. <https://doi.org/10.5014/ajot.39.6.386>.
58. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):S240–S252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>.
59. Shah S., Vanclay F., Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(8):703–709. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(89\)90065-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(89)90065-6).
60. Balestroni G., Bertolotti G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2012;78(3):155–159. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2012.121>.
61. Saes M., Mohamed Refai M.I., van Beijnum B.J.F., Bussmann J.B.J., Jansma E.P., Veltink P.H. et al. Quantifying Quality of Reaching Movements Longitudinally Post-Stroke: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2022;36(3):183–207. <https://doi.org/10.1177/15459683211062890>.
62. Hubbard J.J., Parsons M.W., Neilson C., Carey L.M. Task-specific training: evidence for and translation to clinical practice. *Occup Ther Int*. 2009;16(3–4):175–189. <https://doi.org/10.1002/oti.275>.
63. Schwarz A., Kanzler C.M., Lambercy O., Luft A.R., Veerbeek J.M. Systematic Review on Kinematic Assessments of Upper Limb Movements After Stroke. *Stroke*. 2019;50(3):718–727. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023531>.
64. Левин О.С., Боголепова А.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):99–107. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201119>.
65. Levin O.S., Bogolepova A.N. Poststroke motor and cognitive impairments: clinical features and current approaches to rehabilitation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(11):99–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201119>.
66. Tedla J.S., Gular K., Reddy R.S., de Sá Ferreira A., Rodrigues E.C., Kakaraparthi V.N. et al. Effectiveness of Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT) on Balance and Functional Mobility in the Stroke Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(3):495. <https://doi.org/10.3390/healthcare10030495>.
67. Aramaki A.L., Sampaio R.F., Reis A.C.S., Cavalcanti A., Dutra FCMSE. Virtual reality in the rehabilitation of patients with stroke: an integrative review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(4):268–278. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190025>.
68. Sucharew H., Kleindorfer D., Khoury J.C., Alwell K., Haverbusch M., Stanton R. et al. Deriving Place of Residence, Modified Rankin Scale, and EuroQol-5D Scores from the Medical Record for Stroke Survivors. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(5):567–573. <https://doi.org/10.1159/000516571>.
69. Nath D., Singh N., Saini M., Srivastava M.V.P., Mehndiratta A. Design and Validation of Virtual Reality Task for Neuro-Rehabilitation of Distal Upper Extremities. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1442. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031442>.
70. Rozevink S.G., van der Sluis C.K., Hijmans J.M. HoMEcare aRm Rehabil. ItatioN (MERLIN): preliminary evidence of long term effects of telerehabilitation using an unactuated training device on upper limb function after stroke. *J Neuroeng Rehabil*. 2021;18(1):141. <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00934-z>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Костенко Е.В.

Концепция и дизайн исследования – Костенко Е.В.

Написание текста – Костенко Е.В., Петрова Л.В.

Сбор и обработка материала – Непринцева Н.В., Шурупова С.Т.

Обзор литературы – Костенко Е.В., Петрова Л.В.

Перевод на английский язык – Костенко Е.В.

Анализ материала – Костенко Е.В., Петрова Л.В.

Статистическая обработка – Петрова Л.В.

Редактирование – Костенко Е.В., Погонченкова И.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Костенко Е.В., Погонченкова И.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Kostenko

Study concept and design – Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova

Text development – Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova

Collection and processing of material – Natalia V. Neprintseva, Svetlana T. Shurupova

Literature review – Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova

Translation into English – Elena V. Kostenko

Material analysis – Elena V. Kostenko, Liudmila V. Petrova

Statistical processing – Liudmila V. Petrova

Editing – Elena V. Kostenko, Irena V. Pogonchenkova

Approval of the final version of the article – Elena V. Kostenko, Irena V. Pogonchenkova

Информация об авторах:

Костенко Елена Владимировна, д.м.н., главный научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53; врач-невролог, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; ekostenko58@yandex.ru

Петрова Людмила Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Погонченкова Ирэна Владимировна, д.м.н., директор, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53; pogonchenkovaiv@zdrav.mos.ru

Непринцева Наталья Викторовна, к.м.н., врач-терапевт, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53; nataliya.nepr@gmail.com

Шурупова Светлана Тагировна, младший научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105120, Россия, Москва, Земляной вал, д. 53; stshurupova@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Kostenko, Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Officer, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia; neurologist, Professor of the Department of Neurology, Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Prospekt, Moscow, 119571, Russia; ekostenko58@yandex.ru

Liudmila V. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Senior Member, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Irena V. Pogonchenkova, Dr. Sci. (Med.), Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia; pogonchenkovaiv@zdrav.mos.ru

Natalia V. Neprintseva, Cand. Sci. (Med.), Therapist; Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia; nataliya.nepr@gmail.com

Svetlana T. Shurupova, Junior Research Fellow, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Zemlyanoy Val, Moscow, 105120, Russia; stshurupova@gmail.com

Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств

Д.А. Гришина[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>, dstepkina@mail.ru

А.Б. Локшина, <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>, aloksh@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Резюме

Нарушение когнитивных функций относится к частым расстройствам у лиц пожилого и старческого возраста, по мере старения их распространенность существенно возрастает. Под недементными когнитивными расстройствами подразумевают спектр изменений когнитивной сферы, предшествующих развитию деменции на протяжении многих месяцев и даже лет. Наиболее изученным типом додементных состояний являются умеренные когнитивные расстройства (УКР), которые в большинстве случаев представляют собой продромальную стадию заболеваний, со временем прогрессирующих до синдрома деменции. Важность раннего выявления лиц с УКР обусловлена тем, что своевременная диагностика этих нарушений расширяет потенциальные возможности вторичной профилактики и терапевтического воздействия, которое может отсрочить или даже предотвратить наступление профессиональной и социальной дезадаптации из-за развития деменции. В статье рассмотрены исторические вопросы изучения данных нарушений, приведены современные принципы их классификации и критерии диагностики. Представлено клиническое наблюдение пациентки с синдромом УКР полифункционального неамнестического типа. Описаны типичные для хронической сосудистой мозговой недостаточности особенности когнитивных расстройств, такие как психическая замедленность, нарушение организации деятельности, трудности обобщений при относительной сохранности памяти и ориентировки в сочетании с эмоционально-аффективными расстройствами. Обсуждаются вопросы лечения синдрома УКР, которое должно быть комплексным и включать коррекцию всех сосудистых факторов риска, немедикаментозные (регулярная физическая активность, когнитивный тренинг) и медикаментозные методы лечения, направленные на улучшение когнитивных функций. Показаны возможности современной нейропротективной и симптоматической терапии когнитивных нарушений, место холина альфосцерата в лечении УКР.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, недементные когнитивные расстройства, хроническая ишемия мозга, деменция, холина альфосцерат

Для цитирования: Гришина Д.А., Локшина А.Б. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств. *Медицинский совет.* 2022;16(21):46–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment

Dinara A. Grishina[✉], <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>, dstepkina@mail.ru

Anastasia B. Lokshina, <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>, aloksh@mail.ru

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

Abstract

Cognitive impairment refers to frequent disorders in the elderly and senile, and their prevalence increases with age significantly. Non-dementia cognitive disorders mean a spectrum of changes in the cognitive sphere that precede the development of dementia over the course of many months and even years. Mild forms of cognitive impairment (MCI) are the most studied type of pre-dementia conditions, which in most cases represent a prodromal stage of disorders progressing over time to a dementia syndrome. Early identification of individuals with MCI is important because timely diagnosis of these disorders is expanding the potential impact of the secondary prevention and therapeutic intervention, which can delay or even prevent the onset of professional and social maladaptation due to development of dementia. The article considers the historical issues of studying these disorders, presents the modern principles of their classification and diagnostic criteria. A clinical observation of a patient with a polyfunctional non-amnestic type MCI syndrome is provided. The features of cognitive disorders typical for chronic cerebrovascular insufficiency, such as mental retardation, impaired activity arrangement, difficulties with generalisation in relative preservation of memory and orientation in combination with emotional and affective disorders are described. The authors discuss issues of treatment of MCI syndrome, which should be comprehensive and include the correction of all vascular risk factors, non-drug (regular physical activity, cognitive training) and pharmacological treatments aimed at improving cognitive performance. The article describes the possibilities of modern neuroprotective and symptomatic therapy of cognitive impairment, showing the role of choline alfoscerate in the treatment of MCI.

Keywords: cognitive impairments, non-demented cognitive impairments, chronic cerebrovascular insufficiency, dementia, choline alfoscerate

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение когнитивных функций (КФ) относится к частым расстройствам у лиц пожилого и старческого возраста [1–9]. По мере старения распространенность когнитивных расстройств (КР) существенно возрастает: от 11–19% среди лиц в возрасте 65–69 лет до 43% и выше у лиц старше 85 лет. В последние десятилетия с увеличением продолжительности жизни населения растет количество людей пожилого и старческого возраста, вместе с этим возрастает доля пациентов с деменцией и недементными КР [3, 6].

Деменция – это тяжелое расстройство КФ, которое нарушает профессиональную, бытовую и социальную активность пациента. В отличие от деменции, недементные КР (субъективные, легкие и умеренные (УКР)) малозаметны, поскольку не приводят к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни [1, 2, 4, 5, 7–10]. Однако именно на данной стадии наиболее оправданы различные терапевтические вмешательства, поскольку человек еще сохраняет автономность, а патологические изменения головного мозга пока еще недостаточно выражены. Выявление КР на ранних стадиях расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия на основной патологический процесс и в перспективе может отсрочить или даже предотвратить развитие деменции. При адекватном лечении недементные КР могут находиться в стабильном состоянии или даже регрессировать [10, 11]. Наиболее изученным типом додементных состояний являются УКР, распространенность которых среди лиц в возрасте 60 лет и старше составляет от 5 до 37% [12, 13]. Распространенность УКР увеличивается с возрастом и составляет от 6,7% в возрасте 60–64 года до 25,2% в возрасте 80–84 года [10]. По данным российского эпидемиологического исследования, проведенного в 2004–2005 гг., КР различной степени тяжести были выявлены в 73% случаев, частота легких КР и УКР при этом составила 44% [14].

Впервые термин и диагностические критерии синдрома УКР предложили R.C. Petersen et al. в 1997 г. Первая концепция диагностических критериев УКР акцентировала внимание на нарушениях памяти как основном клиническом проявлении данного синдрома [15]. В дальнейшем с учетом клинической гетерогенности были предложены следующие модифицированные диагностические критерии синдрома УКР:

- жалобы на когнитивные проблемы, о которых сообщает пациент и (или) лица из его ближайшего окружения;
- свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с более высоким исходным уровнем, полученные от пациента и (или) его ближайшего окружения;
- объективные проявления нарушений памяти и (или) других КФ, полученные при помощи нейропсихологических тестов;

- отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную деятельность (допускаются лишь легкие затруднения при выполнении наиболее сложных повседневных действий);

- отсутствие деменции [16].

С учетом нейропсихологического профиля выделяют четыре варианта синдрома УКР:

- монофункциональный амнестический подтип: характеризуется изолированным нарушением памяти при сохранности других высших психических функций, в подавляющем большинстве случаев со временем трансформируется в деменцию альцгеймеровского типа;

- полифункциональный амнестический подтип: при данном варианте УКР отмечается одновременное страдание нескольких КФ, включая память; как и амнестический тип УКР, данный вариант также обычно знаменует собой начальные проявления болезни Альцгеймера (БА), либо смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменции;

- монофункциональный неамнестический подтип: характеризуется нарушением одной КФ – интеллекта, праксиса, гнозиса или речи, кроме памяти; изолированные нарушения речи могут отмечаться в дебюте первичной прогрессирующей афазии, праксиса – кортико-базальной дегенерации, зрительного гнозиса – задней корковой атрофии, зрительно-пространственных функций – деменции с тельцами Леви, управляющих функций – лобно-височной дегенерации;

- полифункциональный неамнестический подтип: характеризуется нарушением нескольких КФ при относительной сохранности памяти, обычно сопутствует цереброваскулярному поражению, деменции с тельцами Леви, болезни Паркинсона и др. [2, 4, 10, 11, 15, 16].

Согласно международным данным, среди всех типов УКР наиболее распространенным является амнестический. По результатам различных исследований представленность амнестического типа УКР в популяции составляет от 11 до 16% [10, 17]. Так, по данным китайских исследователей было показано, что в Гуанчжоу диагноз УКР был установлен 14,2% лиц старше 65 лет, при этом чаще встречался амнестический тип данного синдрома (12,2%), а неамнестический – реже (2%) [17]. Это может свидетельствовать о том, что более 2/3 случаев УКР предположительно связаны с продромальным периодом БА.

Следует отметить, что в классификации синдрома УКР не учитывается характер мнестических нарушений. Выделяют два типа нарушений памяти: гиппокампальный и неспецифический. Наиболее выраженные расстройства мнестической функции отмечаются при гиппокампальном типе нарушений памяти, в основе которого лежит недостаточность запоминания новой информации. Подобный тип мнестических расстройств характерен для БА. При неспецифическом типе нарушений памяти страдает воспроизведение уже усвоенной информации. Контроль

запоминания и подсказки при воспроизведении значительно улучшают результативность мнестической деятельности. Неспецифический тип мнестических расстройств широко распространен и наиболее часто встречается при цереброваскулярной патологии [2, 11, 18].

В 2019 г. были опубликованы результаты нашего исследования 551 пациента с УКР на базе специализированного когнитивного амбулаторного приема. С целью дифференциальной диагностики сосудистых и нейродегенеративных механизмов КР на основании типа мнестических нарушений к амнестическим типам УКР (моnofункциональному и полифункциональному) мы относили КР с мнестическим дефектом по гиппокампальному типу. В полифункциональный неамнестический тип УКР мы включили пациентов с нарушениями нескольких КФ при относительной сохранности памяти. В соответствии с предложенными критериями амнестический тип (моnofункциональный и полифункциональный) УКР были выявлены в 37,7% случаев, а полифункциональный неамнестический тип отмечался в 62,3% наблюдений [11]. Таким образом, результаты российского исследования о соотношении амнестических и неамнестических типов синдрома УКР отличаются от международных показателей. Указанное расхождение можно объяснить более широкой распространенностью в нашей стране сосудистых заболеваний и их церебральных осложнений.

ЛЕЧЕНИЕ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В настоящее время общепринятые рекомендации по медикаментозной терапии синдрома УКР отсутствуют. Доказана важная роль немедикаментозных вмешательств. При этом терапевтические мероприятия при сосудистых КР должны быть в первую очередь направлены на лечение основного сосудистого заболевания. Лишь при условии надлежащего контроля имеющихся факторов риска церебральной ишемии можно рассчитывать на предотвращение или замедление прогрессирования сосудистого поражения головного мозга и развития инсульта и (или) сосудистой деменции. Основные направления этиотропной терапии:

- антигипертензивная терапия;
- антиагрегантная и (или) антикоагулянтная терапия;
- гиполипидемическая терапия (статины);
- методы сосудистой и эндоваскулярной хирургии (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий);
- лечение нарушений сердечного ритма;
- диета с низким содержанием животных жиров;
- достаточная физическая активность;
- коррекция массы тела;
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем;
- когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг [19–24].

Так, употребление в пищу в большом количестве антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот (свежие овощи и фрукты, оливковое и другие растительные масла, рыба и морепродукты) связано со снижением частоты развития БА и УКР и скорости их прогрессирования в деменцию [20].

Во многих исследованиях было отмечено положительное влияние регулярных аэробных упражнений на когнитивный статус у пациентов с УКР, которые включали плавание, занятия на тренажерах, скандинавскую ходьбу и даже обычные регулярные прогулки на свежем воздухе [10, 21]. Американская академия неврологии рекомендует физические упражнения (не менее двух раз в неделю) пациентам с диагнозом УКР [10]. В систематическом обзоре и метаанализе был показан положительный эффект аэробных упражнений в отношении общих показателей когнитивного статуса, а также памяти и управляющих функций [21].

Среди немедикаментозных методов лечения УКР особое место занимает когнитивная стимуляция (когнитивный тренинг). Эффективность когнитивной реабилитации пациента напрямую зависит от когнитивного резерва, который включает структурно-функциональные особенности головного мозга, уровень образования и уровень интеллектуальной активности. При нейродегенеративных заболеваниях когнитивный резерв и механизмы нейропластичности определенное время позволяют компенсировать функцию погибших нейронов за счет других сохранных структур головного мозга [22]. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что проведение когнитивного тренинга приводит к достоверному улучшению КФ и повседневной активности у пациентов с УКР [22, 23].

Эффективность немедикаментозных методов в сочетании с терапией базисного сосудистого заболевания изучалась недавно в рамках крупного проспективного исследования FINGER (FINnish GERiatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability – финское гериатрическое интервенционное исследование профилактики когнитивных нарушений и инвалидизации). 1260 пожилых пациентов без деменции, но с высоким риском ее развития в ближайшем будущем были рандомизированы в две группы. В первой (631 пациент) активно использовались указанные выше немедикаментозные методики. Другая группа (629 пациентов) использовалась как группа сравнения. Пациенты наблюдались на протяжении 6 мес. В результате пациенты первой группы достоверно превосходили группу сравнения по показателям темпа познавательной деятельности и управляющих функций (планирование и контроль). В сфере памяти положительная динамика была менее выражена, и различия между группами не достигали статистической значимости. Отталкиваясь от параметров, по которым была достигнута достоверная разница, можно предположить, что немедикаментозные методы в большей степени влияют на сосудистые КР [25].

Стратегия выбора медикаментозной терапии КР определяется степенью их тяжести. Для лечения БА на стадии деменции используют базисные препараты двух групп: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов глутамата [26]. Исследование эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы у пациентов с БА на стадии УКР не привело к замедлению прогрессирования КР, и, более того, терапия была сопряжена с повышенным риском нежелательных явлений [27]. Применение

блокатора постсинаптических NMDA-рецепторов мемантина при синдроме УКР в ряде исследований показало положительные результаты. Активные исследования в данном направлении продолжаются и в настоящее время, однако в большей степени применение данного препарата на этапе УКР целесообразно в случае подтверждения наличия у пациента нейроденеративного заболевания [28].

Приоритетным направлением лечения недементных КР является нейропротективная и нейрометаболическая терапия.

Холина альфосцерат (действующее вещество субстанции – глицерофосфорилхолин) – прекурсор холина, который свободно проникает через гематоэнцефалический барьер благодаря своей электрической нейтральности, а затем расщепляется на холин, вовлекающийся в синтез ацетилхолина в головном мозге, и глицерофосфат, необходимый для восстановления мембран нейронов, повреждающихся в результате ишемических процессов. Под действием препарата происходит повышение холинергической активности вследствие увеличения синтеза и высвобождения ацетилхолина, а также улучшения нейротрансмиссии в холинергических нейронах. Таким образом, холина альфосцерат оказывает нейропротективное действие, положительное влияние на память и другие КФ, которые страдают при различных заболеваниях головного мозга, сопровождающихся возникновением холинергического дефицита, в том числе при сосудистой мозговой недостаточности [29, 30].

Итальянскими исследователями было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с целью сравнительной оценки эффективности и переносимости холина альфосцерата (L-α-глицерилфосфорилхолина) и цитиколина (ЦДФ-холина), используемых в дозе 1 г/сут внутримышечно, у 112 пациентов с сосудистой (мультиинфарктной) деменцией легкой или средней степени тяжести. После 90-дневного курса терапии пациенты находились под наблюдением в течение еще 90 дней без лечения. Всего 97 пациентов завершили период лечения, из них 73 – период наблюдения. Контроль клинической эффективности осуществлялся путем сравнения результатов в начале исследования, через 30 дней, в конце лечения и в конце периода наблюдения. У пациентов, получавших холина альфосцерат, в конце лечения отмечалось значительное улучшение КФ и поведенческих функций, а также способности к самообслуживанию по сравнению с исходными значениями. Это улучшение также было очевидным и в конце периода наблюдения. Сравнение клинических результатов терапии холина альфосцератом и цитиколином показало, что более эффективной была терапия холина альфосцератом [29].

Т.Н. Батышева и др. наблюдали 46 пациентов (средний возраст 43,8 года) с синдромом УКР сосудистого генеза. Препарат Церетон® (холина альфосцерат) вводили в дозе 1000 мг/сут внутримышечно на протяжении 15 дней. Была отмечена хорошая переносимость препарата, субъективное улучшение состояния пациентов, ста-

тистически значимое улучшение показателей КФ, оцениваемых с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) [31].

Н.В. Пизова и др. провели исследование 25 пациентов (16 женщин и 9 мужчин, средний возраст $53,8 \pm 1,3$ года) с синдромом УКР сосудистого генеза. Пациенты получали Церетон® (холина альфосцерат) в дозе 1000 мг/сут внутривенно на 200 мл физиологического раствора в течение 15 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1200 мг/сут в течение 3 мес. Было показано статистически достоверное положительное влияние на качество жизни пациентов по данным опросника SF-36 (The Short Form-36 Health Status Survey – анкета оценки качества жизни), уменьшение субъективных жалоб и нарастание суммарного балла КШОПС и показателей памяти по результатам теста «10 слов» [32].

О.С. Левин и др. провели открытое сравнительное 10-дневное исследование эффективности и безопасности применения Церетона® (холина альфосцерата) в сравнении с пирацетамом у пациентов с болезнью Паркинсона и КР (синдром УКР либо легкая деменция). Препарат назначали 40 пациентам (основная группа) в дозе 1000 мг/сут, пирацетам – 20 пациентам в дозе 2000 мг/сут, оба препарата применялись внутривенно капельно в 200 мл физиологического раствора на фоне противопаркинсонических средств. Средний возраст пациентов составил 68,1 года, средняя продолжительность заболевания – 5,7 года, стадия паркинсонизма по Хен и Яру – в среднем 2,9 балла. При применении Церетона® достоверно чаще, чем при использовании пирацетама отмечали выраженное и умеренное улучшение состояния КФ (40 и 25% соответственно) и достоверно реже – их ухудшение (5 и 15%; $p < 0,05$). При лечении Церетоном® наблюдалась статистически достоверная положительная динамика показателей внимания и управляющих функций, а также отмечено уменьшение апатии. Также отмечена хорошая переносимость препарата [33].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 75 лет, предъявляет жалобы на головокружение, пошатывание при ходьбе, тяжесть и неприятные ощущения в голове. Кроме того, отмечает повышенную утомляемость при обычной нагрузке и чувство внутреннего напряжения. На память или сообразительность пациентка самостоятельно не жалуется, но при расспросе отмечает, что стала хуже ориентироваться на незнакомых улицах города, отмечает затруднения при выполнении счетных операций. Пациентка имеет высшее образование, по профессии – учитель физики, в настоящее время на пенсии. Самостоятельно ведет домашнее хозяйство, ухаживает за младшей сестрой, страдающей болезнью Паркинсона.

Из анамнеза жизни: раннее развитие – без особенностей. Травм, операций, инфекционных заболеваний не было. В течение не менее 20 лет отмечает стойкое повышение артериального давления (АД) до 160–170/90–100 мм рт. ст. По этому поводу был назначен лозартан 50 мг/сут, однако пациентка принимает

препарат нерегулярно, поскольку субъективно не чувствует эпизодов повышения АД. Контроль за уровнем АД также регулярно не проводит. Из других заболеваний у пациентки отмечается распространенный атеросклероз, хроническая ишемическая болезнь сердца – стенокардия напряжения. Периодически принимает аторвастатин 20 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут. Отец пациентки умер в 66 лет от инфаркта миокарда, мать умерла в возрасте 70 лет от инсульта, оба страдали артериальной гипертензией.

При осмотре: рост 160 см, масса тела 70 кг, окружность живота 92 см. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет; частота дыхания 16 в мин; АД 150/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 62 уд/мин, пульс ритмичный. Тоны сердца приглушены, патологических шумов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, стул регулярный.

В неврологическом статусе: краниальная иннервация интактна за исключением выраженных рефлексов орального автоматизма (хоботковый, ладонно-подбородочный). Парезов нет, мышечный тонус существенно не изменен. Глубокие сухожильные рефлексы оживлены, симметричные, с расширением рефлексогенных зон, патологических пирамидных знаков нет. Чувствительность интактна. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга пошатывание независимо от закрывания глаз. Походка на расширенной базе, несколько замедленна, шаг укорочен, пошатывание, особенно при поворотах. Чувствительность интактна, тазовые функции контролирует.

Нейropsychологическое обследование: пациентка правильно ориентирована в месте, времени и собственной личности, контактна, адекватна, несколько встревожена. Бред, галлюцинации отсутствуют. Познавательная деятельность протекает в умеренно замедленном темпе. Тест соединения цифр (часть А) – 85 сек, тест соединения цифр и букв (часть Б) – 140 сек, что выходит за допустимые для возраста нормативы. Наблюдаются колебания концентрации внимания (например, в пробе на серийный счет действие (93 – 7) выполняет быстро и безошибочно, а в результате более простого действия (79 – 7) получает 62). Проба на обобщение: на вопрос «Что общего между пальто и курткой?» пациентка ответила: «Пальто длинное, а куртка короткая». Обращенную речь пациентка понимает полностью, собственная речь беглая, плавная, грамматически правильная. Беглость речи умеренно снижена: тест на называние латеральных ассоциаций (слова на букву с) – 7 слов (норма – более 12), называние категориальных ассоциаций (животные) – 9 слов (норма – более 12). Номинативная функция речи (называние предметов по показу), восприятие – без видимых нарушений. В пробе на динамический праксис (проба «кулак – ребро – ладонь») допускает ошибки по типу упрощения. Память нарушена в умеренной степени в виде недостаточности воспроизведения при сохранности запоминания (12 слов?). Кинестетический, конструктивный праксис без особенностей. По КШОПС пациентка набрала 26 из 30 баллов (дважды ошиблась в серийном счете, не вспомнила два слова из трех), по шкале оценки лобной дисфункции – 14 (умеренная лобная дисфункция).

Монреальская шкала оценки КФ: 22 балла (норма – не менее 26). Проведено исследование эмоциональной сферы. По госпитальной шкале тревоги и депрессии пациентка имеет субклинический уровень тревоги и депрессии (депрессия – 8 баллов, тревога – 10 баллов).

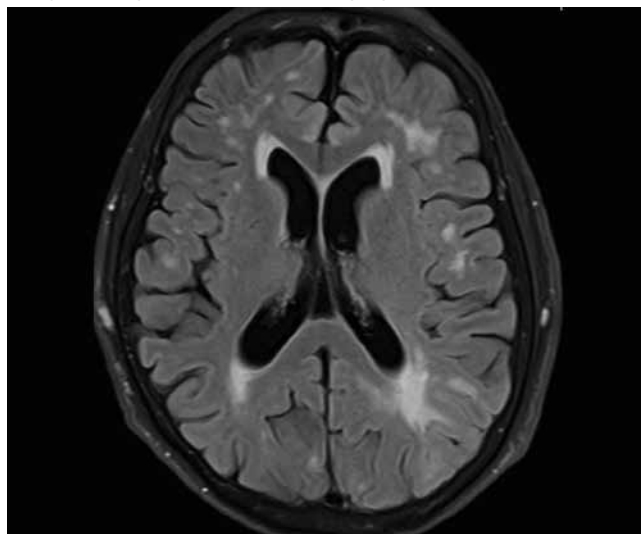
Дополнительные методы исследования: в общем анализе мочи и крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина B₁₂) изменений не обнаружено. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня липидов за счет фракций липопротеинов низкой плотности (4,0 ммоль/л). ЭКГ: признаки гипертрофии миокарда. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: признаки атеросклероза внутренних сонных артерий со стенозом правой внутренней сонной артерии до 50%, левой внутренней сонной артерии – до 30%, непрямолинейность хода позвоночных артерий с обеих сторон со стенозом до 25%. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (рисунк) было обнаружено расширение боковых желудочков и наружных ликворных пространств с формированием заместительной гидроцефалии, выраженный субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз.

Заключение: хроническая ишемия головного мозга. Синдром УКР (полифункциональный неамнестический тип). Сочетанные заболевания: артериальная гипертензия II степени, II стадии, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений; атеросклероз церебральных артерий; дислипидемия.

Была рекомендована комплексная терапия, включающая как немедикаментозные, так и медикаментозные методы. С пациенткой проведена разъяснительная беседа о необходимости строго придерживаться схемы приема антигипертензивных препаратов, регулярности мониторинга АД с ведением соответствующего дневника. Даны рекомендации по модификации образа жизни: регулярность физических упражнений, достаточная умственная и социальная активность, употребление в пищу

● **Рисунок.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Г.

● **Figure.** Magnetic resonance imaging of the brain of patient G.



преимущественно овощей, фруктов, рыбы и мяса птицы. Назначена антигипертензивная, гиполипидемическая терапия, для коррекции КР – Церетон® (холина альфосцерат) 400 мг 3 раза в день в течение 3 мес.

При повторной консультации пациентка отмечала улучшение общего состояния в виде уменьшения ощущения неустойчивости при ходьбе и внутреннего напряжения. На фоне регулярной антигипертензивной терапии достигнута стабилизация значений АД на уровне 120–130/70–80 мм рт. ст. По данным неврологического осмотра наблюдается увеличение длины шага, устойчивости при поворотах. Результаты нейропсихологического обследования продемонстрировали положительную динамику по показателям дисрегуляторных и нейродинамических нарушений: уменьшение колебаний уровня внимания, увеличение темпа познавательной деятельности в тесте соединения цифр (часть А) – 75 сек и цифр и букв (часть Б) – 130 сек. КШОПС – 27 баллов (один раз ошиблась в серийном счете, не вспомнила два слова из трех), шкала оценки лобной дисфункции – 15 (умеренная лобная дисфункция). Монреальская шкала оценки КФ: 26 баллов (нижняя граница нормы – 26). Кроме того, нормализовался эмоциональный статус, о чем свидетельствовали данные госпитальной шкалы тревоги и депрессии (депрессия – 5 баллов, тревога – 7 баллов).

Таким образом, у пациентки пожилого возраста КР, выявленные при расширенном нейропсихологическом обследовании, не приводят к выраженным затруднениям в быту и социальной сфере: пациентка сохраняет независимость и самостоятельность в повседневной жизни, затруднены лишь наиболее сложные виды деятельности. Следовательно, нарушение познавательных функций пациентки соответствует синдрому УКР.

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном клиническом случае УКР можно отнести к полифункциональному неамнестическому типу, так как у пациентки одновременно страдают несколько КФ (нарушения внимания, управляющих функций, речи, в меньшей степени памяти по неспецифическому типу). В основе данного синдрома УКР лежит хроническая цереброваскулярная патология. В пользу ведущей роли цереброваскулярного заболевания в развитии клинического состояния пациентки свидетельствовали типичные признаки разобщения коры лобных долей и подкорковых структур, отражающих диффузное поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга. Клинические проявления синдрома разобщения представлены сочетанием типичных двигательных, когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений в виде изменений рефлексов, походки с элементами апраксии ходьбы, особенностей нейропсихологических расстройств (на первый план выходят психическая замедленность, нарушение организации деятельности, трудности обобщений при негрубых нарушениях памяти по неспецифическому типу, сохранной ориентировке), субклинической тревоги и депрессии. Причиной развития цереброваскулярной

патологии в данном случае, несомненно, является многолетнее течение артериальной гипертензии. К факторам риска ишемического поражения головного мозга, которые имеются у пациентки, относятся: распространенный атеросклероз, гемодинамически незначимый (< 70%) стеноз сонных артерий, дислипидемия, а также абдоминальное ожирение (окружность талии > 90 см). Сосудистое поражение головного мозга неоспоримо доказано с помощью МРТ, которая выявляет сосудистую лейкоэнцефалопатию умеренной выраженности. Следует отметить первоначально низкую приверженность пациентки к лечению и контролю артериальной гипертензии. Традиционное представление о том, что высокий уровень АД ассоциирован с головной болью, не подтверждается данными современных исследований и поэтому является устаревшим. Сегодня установлено, что стабильно повышенный уровень АД не вызывает цефалгии или каких-либо других неприятных ощущений в голове, а также других субъективных или объективных симптомов [34]. В представленном клиническом случае пациентка активно не предъявляла жалоб когнитивного характера. Ее привели к врачу неприятные ощущения в голове, которые она описывала как тяжесть, и повышенная утомляемость при обычной нагрузке. Кроме того, пациентка активно предъявляла жалобы на головокружение и неустойчивость при ходьбе. Когнитивные жалобы (трудности при ориентировании на незнакомых улицах города, при выполнении счетных операций) были обнаружены только в процессе беседы с пациенткой. Патогенез субъективных неврологических симптомов при цереброваскулярной патологии сложен и связан в первую очередь с имеющимися когнитивными, эмоциональными и двигательными расстройствами. Так, повышенная утомляемость может как быть признаком депрессии, так и отражать снижение умственной работоспособности [34]. Таким образом, данная жалоба и разнообразные неприятные ощущения в голове у нашей пациентки представляют собой субъективный эквивалент КР. Головокружение при цереброваскулярном заболевании обычно носит несистемный характер и описывается как чувство неустойчивости при ходьбе. За этим ощущением, как правило, стоят нарушения равновесия вследствие поражения лобно-подкорково-стволово-мозжечковых связей вследствие немых лакунарных инсультов или лейкоареоза [35]. Но иногда пожилые пациенты со сниженной способностью точного выражения своих мыслей под словом «головокружение» имеют ввиду ощущение неясности или тяжести в голове, что в этом случае заставляет отнести эту жалобу к жалобам когнитивного спектра.

Таким образом, для диагностики синдрома УКР необходимы тщательный анализ жалоб и объективная оценка с проведением нейропсихологического обследования. В представленном клиническом случае было проведено расширенное нейропсихологическое обследование, требующее не менее 40–60 мин. Однако в условиях ограниченных временных рамок приема в качестве скрининговой шкалы, с помощью которой можно диагностировать синдром УКР, наиболее информативной является Монреальская шкала оценки КФ [36].

У нашей пациентки на фоне применения препарата Церетон® в дозе 1200 мг/сут отмечена положительная динамика по показателям дисрегуляторных и нейродинамических нарушений, а также нормализация эмоционального статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, синдром УКР характеризуется этиопатогенетической и клинической гетерогенностью. Ранняя диагностика УКР важна для профилактики развития деменции как сосудистой, так и нейродегенеративной этиологии. Лечение УКР должно быть комплексным

и включать немедикаментозные и медикаментозные методы улучшения КФ. Комплексный подход дает положительный эффект в отношении снижения как выраженности существующих симптомов, так и риска прогрессирования заболевания. Проведенный обзор исследований подтверждает, что Церетон® (холина альфосцерат) является эффективным и обладающим высоким профилем безопасности препаратом в лечении пациентов с КР сосудистой этиологии. Его применение наиболее оправдано на стадии недементных КР (легких и умеренных КР).

Поступила / Received 16.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 03.10.2022
Принята в печать / Accepted 10.10.2022

Список литературы / References

- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. *Когнитивные расстройства*. М.: Ремедиум; 2014. 192 с.
- Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive disorders*. Moscow: Remedium; 2014. 192 p. (In Russ.)
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. *Деменции*. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 374 с.
- Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A. *Dementia*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 374 p. (In Russ.)
- Rodríguez-Sánchez E., Mora-Simón S., Patino-Alonso M.C., García-García R., Escribano-Hernández A., García-Ortiz L. et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol*. 2011;11:147. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-147>.
- Локшина А.Б., Захаров В.В., Гришина Д.А., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А., Посохов С.И., Яхно Н.Н. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34–41. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-34-41>.
- Lokshina A.B., Zakharov V.V., Grishina D.A., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A., Posokhov S.I., Yakhno N.N. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-34-41>.
- Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А. Додементные когнитивные расстройства. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;1(4):48–57. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2022-48-57>.
- Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A., Lokshina A.B., Grishina D.A. Pre-dementia cognitive impairment. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;1(4):48–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2022-48-57>.
- Pais R., Ruano L., Moreira C., Carvalho O.P., Barros H. Prevalence and incidence of cognitive impairment in an elder Portuguese population (65–85 years old). *BMC Geriatr*. 2020;20(1):470. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01863-7>.
- Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А. и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):309–315. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/nevrojournal/view/journal/2018/issue-6/365-vliyanie-vozrasta-komorbidnyh-serdechno-sosudistyih-i-emocionalnyh-faktorov-na-legkoe-kognitivnoe-snizhenie-v-srednem-pozhilom-i-starcheskom-vozraste>.
- Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V., Grishina D.A., Lokshina A.B., Mkhitarian E.A. Influence of age, comorbid cardiovascular and emotional factors on mild cognitive decline in middle, old and senile age. *Neurological Journal*. 2018;23(6):309–315. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/nevrojournal/view/journal/2018/issue-6/365-vliyanie-vozrasta-komorbidnyh-serdechno-sosudistyih-i-emocionalnyh-faktorov-na-legkoe-kognitivnoe-snizhenie-v-srednem-pozhilom-i-starcheskom-vozraste>.
- Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А. и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):184–189. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/nevrojournal/view/journal/2018/issue-4/335-vliyanie-vozrastnyh-gendernyh-komorbidnyh-serdechno-sosudistyih-i-emocionalnyh-faktorov-na-subektivnoe-kognitivnoe-snizhenie>.
- Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V., Grishina D.A., Lokshina A.B., Mkhitarian E.A. Influence of age, gender, comorbid cardiovascular and emotional factors on subjective cognitive decline. *Neurological Journal*. 2018;23(4):184–189. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/nevrojournal/view/journal/2018/issue-4/335-vliyanie-vozrastnyh-gendernyh-komorbidnyh-serdechno-sosudistyih-i-emocionalnyh-faktorov-na-subektivnoe-kognitivnoe-reduction>.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А., Гришина Д.А., Локшина А.Б. и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал*. 2017;22(4):198–204. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/nevrojournal/view/journal/2017/issue-4/253-predumerennye-sub-ektivnye-i-legkie-kognitivnye-rastroystva>.
- Yakhno N.N., Zakharov V.V., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A., Grishina D.A., Lokshina A.B. "Premeditated" (subjective and mild) cognitive disorders. *Neurological Journal*. 2017;22(4):198–204. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/nevrojournal/view/journal/2017/issue-4/253-predumerennye-sub-ektivnye-i-legkie-kognitivnye-rastroystva>.
- Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J., Getchius T.S.D., Ganguli M., Gloss D. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>.
- Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В., Гришина Д.А., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А., Посохов С.И. Синдром умеренных когнитивных расстройств в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5-2):179–180. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119055>.
- Yakhno N.N., Lokshina A.B., Zakharov V.V., Grishina D.A., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A., Posokhov S.I. Mild cognitive impairment syndrome in Russian population. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(5-2):179–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119055>.
- Overton M., Pihlgård M., Elmståhl S. Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):219–232. <https://doi.org/10.1159/000499763>.
- Sachdev P.S., Lipnicki D.M., Kochan N.A., Crawford J.D., Thalamuthu A., Andrews G. et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnolinguistic Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0142388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142388>.
- Захаров В.В. Дофаминергическая и норадренергическая терапия когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(9):43–47.
- Zakharov V.V. Dopaminergic and noradrenergic therapy of cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2006;106(9):43–47. (In Russ.)
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Kokmen E., Tangelos E.G. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9(Suppl. 1):65–69. <https://doi.org/10.1017/s104161610297004717>.
- Artero S., Petersen R., Touchon J., Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5-6):465–470. <https://doi.org/10.1159/000096287>.
- Rao D., Luo X., Tang M., Shen Y., Huang R., Yu J. et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in community-dwelling residents aged 65 years or older in Guangzhou, China. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;75:70–75. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.11.003>.
- Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. *Невроно-психические нарушения: диагностические тесты*. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 320 с.
- Zakharov V.V., Voznesenskaya T.G. *Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests*. 6th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 320 p. (In Russ.)

19. Peters R., Booth A., Rockwood K., Peters J., D'Este C., Anstey K.J. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022846. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022846>.
20. Van den Brink A.C., Brouwer-Brolsma E.M., Berendsen A.A.M., van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Adv Nutr*. 2019;10(6):1040–1065. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz054>.
21. Zhu Y., Zhong Q., Ji J., Ma J., Wu H., Gao Y. et al. Effects of Aerobic Dance on Cognition in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(2):679–690. <https://doi.org/10.3233/JAD-190681>.
22. Woods B., Aguirre E., Spector A.E., 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>.
23. Giulì C., Fattoretti P., Gagliardi C., Mocchegiani E., Venarucci D., Ballelli M. et al. My Mind Project: the effects of cognitive training for elderly-the study protocol of a prospective randomized intervention study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(3):353–360. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0570-1>.
24. Науменко А.А., Преображенская И.С. Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):81–87. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-81-87>.
25. Naumenko A.A., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-81-87>.
26. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., Levälähti E., Antikainen R. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5).
27. Cocchiara R.A., De Lucia F., Koci L., Lisanti E., Petruccini G., La Torre G. Management of the early stage of Alzheimer's disease: a systematic review of literature over the past 10 years. *Clin Ter*. 2020;171(4):e357–e368. <https://doi.org/10.7417/CT.2020.2239>.
28. Matsunaga S., Fujishiro H., Takechi H. Efficacy and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(2):513–523. <https://doi.org/10.3233/JAD-190546>.
29. Лошкина А.Б. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(3):199–204. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-199-204>.
30. Lokshina A.B. Modern aspects of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):199–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-199-204>.
31. Muratorio A., Bonuccelli U., Nuti A., Bavpistini N., Passero S., Caruso V. et al. A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using l-a-glycerylphosphorylcholine. *Curr Ther Res*. 1992;52(5):741–752. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(05\)80518-1](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(05)80518-1).
32. Старчина Ю.А. Применение препарата церетон в неврологической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(2):81–85. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-152>.
33. Starchina Yu.A. Use of cereton in neurological care. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2):81–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-152>.
34. Батышева Т.Н., 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;7(4-5):10–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16908714>.
35. Batysheva T.N., Nesterova O.S., Otcheskaya 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 origin. *Difficult Patient*. 2009;7(4-5):10–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16908714>.
36. Пизова Н.В. Опыт применения церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):78–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro201411412178-83>.
37. Pizova N.V. The use of cereton in patients with chronic brain ischemia and moderate cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(12):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201411412178-83>.
38. 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;109(11):42–46. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13123642>.
39. Levin O.S., Batukaeva L.A., Anikina M.A., Yunischenko N.A. Efficacy and safety of choline alfoscerate (Cereton) in patients with Parkinson's disease with cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(11):42–46. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13123642>.
40. Вахнина Н.В., Милованова О.В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):32–37. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-32-37>.
41. Vakhnina N.V., Milovanova O.V. Neurological disorders in patients with hypertension and their correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-32-37>.
42. Антоненко Л.М., Вахнина Н.В., Громова Д.О. Когнитивные нарушения, головокружение и неустойчивость у пациентов с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):92–97. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-92-97>.
43. Antonenko L.M., Vakhnina N.V., Gromova D.O. Cognitive impairment, dizziness, and unsteadiness in hypertensive patients. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-92-97>.
44. Гришина Д.А. Нейропсихологическая диагностика и лечение пациентов с деменцией. *Медицинский совет*. 2018;(18):16–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-16-22>.
45. Grishina D.A. Neuropsychological testing in the diagnosis and management of patients with dementia. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(18):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-16-22>.

Информация об авторах:

Гришина Динара Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; dstepkina@mail.ru

Лошкина Анастасия Борисовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; aloksh@mail.ru

Information about the authors:

Dinara A. Grishina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; dstepkina@mail.ru

Anastasia B. Lokshina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty, Sechenov First Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; aloksh@mail.ru

Цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения: подходы к терапии

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

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

Резюме

Проблема церебральной сосудистой патологии является одной из наиболее социально значимых в современном мире, и Россия не является исключением. Цереброваскулярные заболевания отличаются широкой распространенностью, высокой частотой смертности и инвалидизации. Они имеют огромную значимость с точки зрения здоровья не только каждого отдельного человека, но и нации в целом. Острые или хронические нарушения мозгового кровообращения закономерно возникают при атеросклерозе магистральных артерий головы, гипертонической болезни, других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Данные факторы вызывают патологию крупных и мелких церебральных сосудов, приводя к хронической ишемии головного мозга и (или) острым нарушениям мозгового кровообращения с повреждением различных структур головного мозга. Когнитивные расстройства, вероятно, являются самым частым проявлением сосудистой мозговой недостаточности. Выраженность когнитивных нарушений может значительно варьировать в зависимости от стадии процесса и тяжести основного сосудистого заболевания – от легких когнитивных нарушений до деменции. Сосудистые когнитивные нарушения могут быть вызваны несколькими механизмами. Болезнь мелких сосудов является одним из патологических состояний, которые вызывают развитие когнитивных нарушений и деменции. Другими проявлениями сосудистых нарушений кровообращения головного мозга может быть мультиинфарктная, гипоперфузионная, геморрагическая, наследственная, смешанная деменция. Текущие стратегии ведения пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями и деменцией включают симптоматическое лечение, управление факторами риска и немедикаментозные подходы, направленные на предотвращение их прогрессирования.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая деменция, мозговой резерв, лечение

Для цитирования: Пизова Н.В. Цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения: подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(21):54–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-54-61>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cerebrovascular diseases and cognitive impairment: therapy approaches

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

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

Abstract

The issue of cerebral vascular pathology is one of the most important social problems in the modern world, and Russia is no exception. Cerebrovascular diseases are distinguished by high prevalence, mortality and disability rates. They are of great importance from a health perspective of not only each individual, but total nation. Acute or chronic disorders of cerebral circulation naturally results from atherosclerosis of the major arteries of the head, hypertensive disease, and other cardiovascular diseases. These factors cause pathology of large and small cerebral vessels, which leads to chronic cerebral ischemia and (or) acute cerebrovascular accident with damage to various brain structures. Cognitive impairment is probably the most common presentation of cerebrovascular insufficiency. The severity of cognitive impairment can vary significantly depending on the stage of the condition and the severity of the underlying vascular disease - from mild cognitive impairment to dementia. Vascular cognitive impairment can be caused by several mechanisms. Small vessel ischemic disease is one of the pathological conditions that cause the development of cognitive impairment and dementia. Other presentations of cerebrovascular disorders can include multi-infarction, hypoperfusion, hemorrhagic, hereditary and mixed dementia. Current strategies for the management of patients with vascular cognitive impairment and dementia include symptomatic treatment, risk factor management, and non-pharmacological approaches aimed at preventing their progression.

Keywords: cerebrovascular disease, vascular cognitive impairment, vascular dementia, brain reserve, treatment

For citation: Pizova N.V. Cerebrovascular diseases and cognitive impairment: therapy approaches. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-54-61>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одними из распространенных патологических состояний в неврологической практике и ведущей причиной серьезной длительной нетрудоспособности [1]. Сердечно-сосудистые заболевания и ЦВЗ, от которых ежегодно умирают 17,9 млн и 2 млн человек соответственно, являются основной причиной смерти во всем мире [2, 3]. При наличии ЦВЗ наблюдается высокий уровень инвалидности в результате развития инсульта, когнитивных нарушений (КН) и деменции [4–6].

ЦВЗ возникают вследствие атеросклероза артерий головного мозга, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и других заболеваний сердечно-сосудистой системы и нередко ассоциируются с КН [7, 8]. Термин «сосудистые КН» (СКН) впервые был предложен P. Sachdev в 1999 г. [9] для описания когнитивного дефицита сосудистого происхождения, а затем использован J. O'Brien et al. [10] для обозначения всех форм КН – от легкой до тяжелой степени, связанных с ЦВЗ и предположительно вызванных ими. Сосудистые факторы риска влияют на состояние головного мозга, вызывая клинически бессимптомное заболевание или явный инсульт, что в последующем приводит к когнитивной дисфункции [11, 12], депрессии [13, 14] и физической слабости [15, 16]. По данным R. Oluoyombo et al., будет возрастать частота таких факторов риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром [17]. Данные факторы вызывают патологию крупных и мелких церебральных сосудов, приводя к хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) и (или) острым нарушениям мозгового кровообращения с повреждением функционально значимых зон коры мозга, подкоркового белого вещества, базальных ганглиев, мозгового ствола и развитию легких и умеренных КН.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

СКН могут быть вызваны несколькими причинами. O'Brien et al. [10] предложили следующие подтипы СКН: мультиинфарктная деменция, деменция при поражении мелких сосудов, деменция стратегического инфаркта, гипоперфузионная, геморрагическая, наследственная, сосудистая и смешанная деменция. Для обозначения различных механизмов сосудистой деменции, включая как крупные, так и мелкие сосуды, используются различные термины (таблица) [18].

Мультиинфарктная деменция была первоначально концептуализирована V. Hachinski et al. как состояние, при котором множественные кортикальные инфаркты разного размера и локализации приводят к КН [19]. КН развиваются в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу. Эта форма СКН диагностируется в случаях крупноочаговых (так называемых территориальных) инфарктов головного мозга корково-подкорковой локализации. Наиболее частой причиной мультиинфарктных СКН является тромбоз или эмбо-

лия крупных церебральных сосудов. КН при мультиинфарктном состоянии развиваются при вовлечении в зону инфарктов зон, важных для когнитивной деятельности, а также при суммарном накоплении достаточно больших объемов повреждения головного мозга. Деменция с высокой долей вероятности развивается при поражении более 50 мл мозгового вещества, а при поражении стратегических для когнитивных процессов зон – и при значительно меньшем объеме. Течение этого варианта СКН характеризуется периодами стационарного состояния когнитивных функций и эпизодами значительного ухудшения, которые связаны с инсультами или клинически неинсультными формами церебральной дисциркуляции.

КН вследствие стратегических инфарктов головного мозга развиваются в результате единичного инфаркта мозга, иногда даже небольшого по объему, который локализуется в стратегической для когнитивной деятельности зоне. Около 15% связано с окклюзией экстракраниальных артерий [20]. Наиболее часто КН развиваются при поражении зрительных бугров, полосатых тел, гиппокампа, префронтальной лобной коры, зоны стыка височно-теменно-затылочных долей головного мозга левого полушария. При этом КН и другие нервно-психические нарушения появляются внезапно, а затем сохраняются либо частично или полностью регрессируют, как это бывает с другими очаговыми неврологическими расстройствами при инсультах. Крупные инсульты идентифицируются с помощью визуализации на компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и могут клинически развиваться как сосудистая или смешанная деменция [21].

● **Таблица.** Терминология сосудистой деменции [18]

● **Table.** Vascular dementia terminology [18]

Терминология	Причина
Болезнь мелких сосудов / болезнь Бинсвангера	Подкорковые инфаркты (артериальная гипертензия / сосудистая деменция)
Мультиинфарктная деменция	Кортикальный инфаркт, окклюзия крупной артерии (атеротромботическая или кардиоэмболическая)
Инфаркт стратегической зоны	Инфаркт в области таламуса, хвостатом ядре, гиппокампе и коллене внутренней капсулы
Гипоперфузионная деменция	Ортостатическая гипотензия и колебания артериального давления
Смешанная деменция	Сосудистое заболевание наряду с болезнью Альцгеймера или деменцией с тельцами Леви
Геморрагический инсульт	Микрорывы, церебральная амилоидная ангиопатия
Наследственная сосудистая деменция	ЦАДАСИЛ (мутация гена <i>NOTCH3</i>) и ЦАРАСИЛ
Сосудистая деменция / сосудистые когнитивные нарушения / постинсультная деменция	Все вышеперечисленные причины

Примечание. ЦАДАСИЛ (CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией; ЦАРАСИЛ (CARASIL, Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) – церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией.

КН вследствие геморрагического инсульта схожи с вышеописанным вариантом, но развиваются вследствие произошедшего кровоизлияния. Сообщается, что нейропсихологические последствия геморрагического инсульта менее точно установлены, при этом несколько доменов идентифицированы с точки зрения возможных проявлений [22]. Р. Corraini et al. [23] изучали долгосрочный риск развития деменции после ишемического и геморрагического инсульта. Они сообщили, что 30-летний абсолютный риск деменции составляет 11,5%. Отношение рисков деменции после любого типа инсульта составило 1,80, после ишемического инсульта – 1,72, после внутримозгового кровоизлияния (ВМК) – 2,70 и после субарахноидального кровоизлияния – 2,74. Таким образом, особенно высокий риск выявлялся после геморрагического инсульта. Также авторы отметили, что более молодые пациенты подвергались более высокому риску постинсультной деменции, чем пожилые. В проспективном исследовании спонтанного ВМК частота развития КН составила 14,2% в течение одного года после инсульта и выросла до 28,3% через 4 года [24]. A. Biffi et al. рассмотрели факторы риска, связанные с ранним и поздним началом деменции после ВМК с шестимесячным пороговым значением. Ранняя деменция была связана с размером гематомы и лобарной локализацией, в то время как уровень образования, расстройство настроения и гипоинтенсивность белого вещества при нейровизуализации головного мозга были связаны с более поздним началом деменции [25].

Болезнь мелких сосудов (БМС) является причиной 45% деменций, около 20% всех инсультов (из них 25% – лакунарные), а 20% всех ишемических инсультов являются инвалидизирующими [26]. Отличительными признаками БМС на МРТ головного мозга являются гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) [27]. Существует корреляция между гиперинтенсивностью белого вещества и прогрессирующим снижением когнитивных функций [28–30]. По данным исследований, БМС, включая микроинфаркты и лакунарные инфаркты, является важным фактором чистой сосудистой деменции [31, 32].

Наиболее распространенным патогенетическим вариантом СКН является подкорковый. Его причиной чаще всего является артериальная гипертензия или другие заболевания, приводящие к формированию микроангиопатии. При этом в наибольшей степени страдают конечные сосуды малого калибра, кровоснабжающие в первую очередь подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества головного мозга. S.D. Makin et al. сообщили, что до 30% пациентов с лакунарным инфарктом развивают КН в течение 4 лет после события [33]. Нарушения могут включать трудности с исполнительной функцией, вниманием и скоростью психомоторных реакций, хотя могут быть вовлечены и другие области [34]. Сообщается, что лакунарные инфаркты серого вещества являются независимыми предикторами снижения когнитивных функций у пожилых людей [35].

ЦМК представляют собой небольшие очаги острых, подострых или хронических микрокровоизлияний [36]

и являются еще одним биомаркером церебральной БМС. Они лучше всего обнаруживаются с помощью методов МРТ, чувствительных к отложениям железа, таких как T2*-взвешенное изображение [37]. ЦМК наблюдаются у 68% пациентов со спонтанными внутричерепными кровоизлияниями и у 40% пациентов с ишемическим инсультом [38]. Большое количество выявленных ЦМК связано с повышенным риском когнитивного дефицита, включая деменцию [39].

Церебральная амилоидная ангиопатия может быть фактором риска геморрагического инсульта, она также связана с КН даже при отсутствии клинического кровоизлияния. Церебральная амилоидная ангиопатия связана с нарушением эпизодической памяти и снижением скорости восприятия [40]. В Гонолулу-азиатском исследовании старения у пациентов с болезнью Альцгеймера с сопутствующей церебральной амилоидной ангиопатией когнитивные функции были хуже, чем у пациентов без нее [41].

Несколько генетических нарушений связаны с развитием СКН. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) представляет собой генетическое заболевание мелких сосудов головного мозга, вызванное мутациями в гене *NOTCH3* [42], и характеризуется мигренью, рецидивирующими инфарктами мелких сосудов и прогрессирующей деменцией [43].

КН вследствие гипоперфузии головного мозга развиваются в результате нарушений системной гемодинамики, когда уменьшается церебральная перфузия. Причиной острой гипоперфузии головного мозга могут стать острая сердечная недостаточность, уменьшение объема циркулирующей крови, выраженное и длительное понижение артериального давления и т. д. В этих случаях формируются множественные инфаркты мозга на границах между сосудистыми бассейнами – так называемые водораздельные зоны, зоны смежного кровоснабжения, терминальные зоны. СКН вследствие церебральной гипоперфузии характеризуются острым развитием КН, качественные особенности и тяжесть которых зависят от локализации и степени поражения головного мозга.

ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

КН являются одними из клинических проявлений различных по происхождению приобретенных энцефалопатий. В этом случае КН часто носят потенциально обратимый характер и при своевременной диагностике и правильно подобранном лечении частично или полностью регрессируют. Наиболее часто в клинической практике встречаются сосудистые энцефалопатии, происхождение которых связано с хроническими нарушениями в кровоснабжении головного мозга. Под дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) принято понимать хроническую прогрессирующую форму цереброваскулярной патологии, характеризующуюся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляющуюся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [44, 45]. В настоящее время диагноз ДЭП или ХИГМ остается одним из самых распространенных в отечественной

практике. В современной зарубежной литературе и неврологической практике не используется диагноз ДЭП или ХИГМ, но выделяются сосудистые когнитивные расстройства, которые расцениваются как основное проявление хронической цереброваскулярной патологии [46].

Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия, вызывающая артериолосклероз (липогиалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническую артериопатию). Важными дополнительными факторами повреждения мозга являются: изменение реологии и свертываемости крови (например, вследствие полицитемии, тромбоцитоза, гиперфибриногенемии, гиперлипидемии и т.д.), нарушение венозного оттока, апноэ во сне, вызывающие гипоксемию, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет и метаболический синдром [47].

Для клинической картины ДЭП характерно [48]:

1) прогрессирующее нарастание КН (снижение памяти, внимания, интеллекта), достигающих на последних этапах уровня деменции, которая проявляется сочетанием выраженных нарушений когнитивных функций, личностными изменениями со значительным затруднением обычной социальной активности и невозможности продолжать работу;

2) постепенное нарастание эмоционального оскудения, потеря интереса к жизни;

3) постепенное нарастание нарушений координации и ходьбы, дестабилизация темпа и ритма движений, склонность к падениям; в выраженных случаях ходьба становится невозможной, несмотря на отсутствие парезов;

4) подкорковый синдром: олигобрадикинезия, гипомимия, ахейрокинез, повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу (по типу синдрома паркинсонизма);

5) различная выраженность псевдобульбарного синдрома: дизартрия, дисфагия, насильственный смех и плач, симптомы орального автоматизма;

6) снижение силы в конечностях, легкие парезы при выраженном поражении головного мозга;

7) постепенное появление нарушений контроля функции тазовых органов.

Хотя пациенты с ДЭП предпочитают акцентировать внимание на таких субъективных проявлениях, как головная боль, головокружение, шум в ушах, быстрая утомляемость, именно КН следует признать ядром клинической картины ДЭП, которое в большинстве случаев определяет тяжесть состояния пациентов.

Выделяют три стадии ДЭП:

- I – легкую, или умеренную (компенсация);
- II – выраженную (субкомпенсация);
- III – резко выраженную (декомпенсация) [46].

Выделение стадий ДЭП было предложено сравнительно давно [46], и наиболее детальное описание оно получило в работах Е.В. Шмидта и др. (1976, 1985), которые считали основой I стадии триаду симптомов: расстройства памяти, головную боль и головокружение и называли ее «умеренно выраженная энцефалопатия». Они отмечали и неврозоподобные нарушения – чувство неудовлетворенности ночным сном, раздражительность, эмоциональную неустойчи-

вость, слезливость. Подчеркивалось, что описанные симптомы появляются лишь при повышении функциональной активности мозга, для них характерна нестойкость и значительные колебания в состоянии пациентов в зависимости от ряда условий (переутомление, стресс и др.). Расстройства памяти носят легкий характер, существенно не влияя на профессиональную и социальную адаптацию пациента, преобладают субъективные симптомы в виде жалоб на повышенную утомляемость, снижение концентрации и истощаемость внимания, что мешает усвоению нового материала. В качестве возможных симптомов отмечались нарушение сна, подавленное и пониженное настроение, при неврологическом обследовании – асимметрия рефлексов, легкое нарушение координаторных проб.

Вторую (II) стадию ДЭП оценивали как выраженную, при которой нарастает степень эмоциональных нарушений и КН, нарушается способность к абстрагированию, снижаются ассоциативные процессы, критичное отношение к своему состоянию. Отмечалась возможность усиления головной боли, шума в ушах, головокружения, появления дизартрии, рефлексов орального автоматизма, нарушений координации и зрения, существенного снижения работоспособности.

Третью (III) стадию ДЭП оценивали как резко выраженную, при которой тяжело страдают память и интеллект (развитие деменции), часто возникают психические расстройства, парезы, мозжечковые нарушения. Головная боль и шум в ушах могут нарастать, но часть пациентов не предъявляет таких жалоб. На этой стадии часто наблюдаются выраженный псевдобульбарный синдром, паркинсонизм, нарушения функции тазовых органов. В целом клиническая картина III стадии ДЭП представлена сосудистой деменцией, которая проявляется нарушением профессиональной, социальной, бытовой адаптации с инвалидностью пациента.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Текущие стратегии ведения пациентов с сосудистыми КН и деменцией включают симптоматическое лечение, управление факторами риска и немедикаментозные подходы, направленные на предотвращение их прогрессирования. Эффективная терапия этих пациентов должна непосредственно решать проблему гипоперфузии и обеспечивать терапевтическое улучшение цереброваскулярного кровообращения. Это включает пожизненное управление сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет и др. [49]. СКН можно предотвратить с помощью двух типов вмешательств. Первый – это раннее выявление и медикаментозное лечение сердечно-сосудистых заболеваний [50].

Факторы риска развития СКН можно разделить на немодифицируемые и модифицируемые. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, пол, этническая принадлежность, семейный анамнез и наследственность [12, 51]. Модифицируемые факторы риска включают артериальную гипертензию, диабет, дислипидемию, мерцательную аритмию, ожирение, курение, низкий уровень образования и отсутствие физической активности. Были представлены доказательства того, что поддержание иде-

ального сердечно-сосудистого здоровья в среднем возрасте связано с улучшением когнитивных функций в более позднем возрасте [52]. Сообщалось о благотворном влиянии изменения образа жизни и активности (диета, физические упражнения) [53, 54] на сосудистые КН и деменцию.

Другой потенциально важной стратегией профилактической фармакологии является наращивание мозгового и когнитивного резерва. Понятие мозгового резерва описывает различия между людьми в их способности компенсировать возрастную патологию головного мозга. Таким образом, если мы рассмотрим двух людей с одинаковой степенью неврологической патологии, ухудшающей память, то у одного могут проявляться клинические признаки деменции, в то время как у другого когнитивные функции остаются сохранными [55, 56]. Мозговой резерв является статичным, зависит от особенностей развития головного мозга на начальных этапах онтогенеза и связан с различиями в размере и структуре мозга, такими как плотность нейронов и синапсов [55, 57, 58]. Когнитивный резерв проявляется различиями в способности гибко и эффективно использовать имеющиеся ресурсы мозга при выполнении когнитивной задачи [59, 60].

Поскольку мы знаем все больше и больше о когнитивных механизмах, усиление мозгового резерва с помощью фармакологических средств, несомненно, станет реальностью в будущем [61]. На сегодняшний день ноотропы – это единственная группа фармакологических средств с направленным нейрометаболическим действием. В его основе лежат два принципиальных эффекта – влияние на интеллектуально-мнестические функции и нейропротекция за счет реализации многостороннего (мембраностабилизирующего, антиоксидантного, нейропластического, антигипоксического, нейромедиаторного) нейротропного действия [62].

Сегодня гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), наряду с ацетилхолином, рассматривается как один из важнейших нейромедиаторов памяти, особенно долгосрочной. Кроме того, ГАМК участвует в регуляции сосудистого тонуса, способствуя его повышению либо понижению в зависимости от объема кровотока. В итоге ГАМК является ведущим нейромедиатором, обеспечивающим адаптационные возможности центральной нервной системы (ЦНС). Среди лекарственных средств – активаторов ГАМК-ергической передачи видное место занимают ноотропные препараты. ГАМК-ергические средства относятся к истинным ноотропам, у которых доминирующими являются именно интеллектуально-мнестические эффекты [63, 64].

Одним из препаратов в лечении КН является Пикамилон – ноотропный и вазоактивный препарат широкого спектра действия. Синтезированный в 1969 г. Всесоюзным научно-исследовательским витаминным институтом и изученный в НИИ фармакологии РАМН, препарат был внедрен в медицинскую практику в 1986 г., и к настоящему времени накоплен достаточно большой опыт его клинического применения. По химической структуре Пикамилон является сочетанием молекулы ГАМК – тормозного медиатора ЦНС и никотиновой кислоты, обладающей сосудорасширяющим эффектом. Абсорбция препарата – быстрая и полная, неза-

висимо от пути введения. Пикамилон проникает через гематоэнцефалический барьер и длительно удерживается в тканях организма. Биодоступность препарата составляет от 50 до 88%. В организме распределяется в головном мозге, почках, мышцах и жировой ткани. Не метаболизируется. Выводится в основном почками в неизменном виде¹. Было проведено большое количество экспериментальных исследований, показавших сосудорасширяющий эффект препарата в условиях глобальной ишемии головного мозга [64–68]. В результате клинических испытаний Пикамилон был оценен как эффективное средство метаболической терапии, удачно сочетающее выраженные вазоактивные свойства, ноотропное действие и транквилизирующий эффект [69, 70]. В этом и состоит уникальность Пикамилон, выгодно отличающая его от известных вазоактивных и ноотропных препаратов и позволяющая назначать его при широком круге заболеваний [71, 72].

Увеличение мозгового кровотока под влиянием Пикамилон обусловлено понижением тонуса сосудов мозга в системе каротидных и позвоночных артерий, пиальных артериол, увеличением объемной скорости мозгового кровотока, выраженным центральным депримирующим воздействием на рефлекторные сократительные реакции мозговых сосудов и соматосимпатические рефлексы, благодаря чему применение Пикамилон является патогенетически обоснованным при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения головного мозга. Препарат оказывает положительное действие, вызывая уменьшение головной боли, вегетососудистых нарушений, когнитивных расстройств, действует тонизирующе [73]. При нейропсихологическом обследовании подтверждается улучшение состояния пациентов: повышается трудоспособность, улучшаются внимание и память. Кроме того, Пикамилон снижает агрегационную способность тромбоцитов, обладает противосвертывающим действием. Благодаря сочетанию в спектре фармакодинамики Пикамилон нейрометаболической активности с выраженным вазотропным эффектом, транквилизирующим, антиагрегантным и гипохолестеринемическим действием патогенетически обосновано применение препарата при различных заболеваниях с вовлечением ЦНС².

Эффективность и безопасность терапии Пикамилон у пациентов с ДЭП была показана В.Я. Латышевой и др. [74] и В.Ю. Сахаровым и Ю.В. Скрипник у постинсультных пациентов с умеренными эмоционально-когнитивными нарушениями [75].

Препарат выпускается в форме таблеток по 0,05 и 0,02 г. Суточная терапевтическая доза составляет 0,06–0,15 г. Также препарат выпускается в форме раствора для приема внутрь 4 мг/мл 100 мл и раствора для внутривенного и внутримышечного введения 50 и 100 мг/мл, полимерные ампулы по 2 мл.

Что касается терапии деменции, то конкретных препаратов, одобренных для лечения сосудистой деменции, не существует. Было обнаружено, что ингибиторы

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Пикамилон. Номер регистрации Р N000807/01, дата регистрации 18.07.2007. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f346e71e-a1c7-4e2a-b442-a19a97f729a3.

² Там же.

холинэстеразы, донепезил, галантамин и ривастигмин, а также антагонист NMDA (N-метил-D-аспартат) мемантин являются единственными препаратами, лицензированными в настоящее время для лечения болезни Альцгеймера. Эти средства также показали определенную эффективность в улучшении КН при сосудистой деменции [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что ЦВЗ головного мозга являются одной из наиболее частых причин КН в клинической практике. Врачи различных специальностей сталкиваются с разной степенью выраженности КН – от легких до тяжелых проявлений сосудистой деменции. В то же время показано, что без ранней диагностики и своевременного и эффективного лечения легкие КН могут трансформироваться в синдром умеренных когнитивных расстройств

с последующим переходом в сосудистую деменцию, что непременно будет приводить к тяжелой социальной дезадаптации. Поэтому врач должен как можно раньше обратить внимание на жалобы пациента или его окружения с целью адекватной диагностики и лечения сосудистых КН. Лечение пациентов с КН должно быть индивидуальным с учетом патогенетических факторов нарушений когнитивных функций, которые определяются при клиническом и инструментальном исследовании в каждом конкретном случае. Также следует отметить, что применение ноотропных и нейропротекторных средств с комплексным мультимодальным механизмом действия и разносторонними клиническими эффектами позволяет обеспечить более направленную коррекцию с учетом когнитивного резерва. 

Поступила / Received 19.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2022

Принята в печать / Accepted 09.10.2022

Список литературы / References

- Feigin VL, Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A. et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245–254. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61953-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61953-4).
- Tong X., Yang Q., Ritchey M.D., George M.G., Jackson S.L., Gillespie C., Merritt R.K. The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States. *Prev Chronic Dis*. 2019;16:E52. <https://doi.org/10.5888/pcd16.180411>.
- Kim H.C. Epidemiology of cardiovascular disease and its risk factors in Korea. *Glob Health Med*. 2021;3(3):134–141. <https://doi.org/10.35772/ghm.2021.01008>.
- Bahrani A.A., Powell D.K., Yu G., Johnson E.S., Jicha G.A., Smith C.D. White Matter Hyperintensity Associations with Cerebral Blood Flow in Elderly Subjects Stratified by Cerebrovascular Risk. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):779–786. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.017>.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J. et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(5):e28–e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>.
- Jellinger K.A. The pathology of ischemic-vascular dementia: an update. *J Neurol Sci*. 2002;203–204:153–157. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(02\)00282-4](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00282-4).
- Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства. *ПМЖ*. 2005;(12):789. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Sosudistye_kognitivnye_rasstroystva. Yakhno N.N., Zakharov V.V. Vascular cognitive disorders. *RMJ*. 2005;(12):789. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Sosudistye_kognitivnye_rasstroystva.
- Чуприна С.Е., Небогина О.В., Натарова Э.Б. Когнитивные нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях и их коррекция. *Consilium Medicum*. 2017;19(2-1):60–63. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94689>.
- Чуприна С.Е., Небогина О.В., Натарова Э.Б. Determination and correction of cognitive disorders at patients with cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2017;19(2-1):60–63. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94689>.
- Sachdev P. Vascular cognitive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(5):402–403. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10389048/>.
- O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2(2):89–98. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00305-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00305-3).
- Akinyemi R.O., Mukaetova-Ladinska E.B., Attens J., Ihara M., Kalaria R.N. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(6):642–653. <https://doi.org/10.2174/15672050113109990037>.
- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>.
- Sneed J.R., Culang-Reinlieb M.E. The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(2):99–103. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e318202fca8>.
- Thomas A.J., Kalaria R.N., O'Brien J.T. Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord*. 2004;79(1-3):81–95. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00349-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00349-X).
- Howlett S.E., Rockwood K. Ageing: Develop models of frailty. *Nature*. 2014;512(7514):253. <https://doi.org/10.1038/512253d>.
- Rockwood K., Theou O., Mitnitski A. What are frailty instruments for? *Age Ageing*. 2015;44(4):545–547. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv043>.
- Oluyombo R., Akinwusi P.O., Olamoyegun M.O., Ayodele O.E., Fawale M.B., Okunola O.O. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in semi-urban communities in south-western Nigeria. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(5):322–327. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-024>.
- Bir S.C., Khan M.W., Javalkar V., Toledo E.G., Kelley R.E. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(8):105864. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>.
- Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C., Breteler M.M., Nyenhuis D.L., Black S.E. et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006;37(9):2220–2241. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000237236.88823.47>.
- Kalaria R.N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016;131(5):659–685. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1571-z>.
- Iadecola C., Duering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326–3344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034>.
- Planton M., Raposo N., Danet L., Albuquer J.F., Péran P., Pariente J. Impact of spontaneous intracerebral hemorrhage on cognitive functioning: An update. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(7-8):481–489. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.06.010>.
- Corraini P., Henderson V.W., Ording A.G., Pedersen L., Horváth-Puhó E., Sørensen H.T. Long-Term Risk of Dementia Among Survivors of Ischemic or Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2017;48(1):180–186. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015242>.
- Moulin S., Labreuche J., Bombois S., Rossi C., Boulouis G., Hénon H. et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):820–829. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00130-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00130-7).
- Biffi A., Bailey D., Anderson C.D., Ayres A.M., Gurol E.M., Greenberg S.M. et al. Risk Factors Associated With Early vs Delayed Dementia After Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol*. 2016;73(8):969–976. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0955>.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689–701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6).
- Jiménez-Balado J., Riba-Llena I., Abril O., Garde E., Penalba A., Ostos E. et al. Cognitive Impact of Cerebral Small Vessel Disease Changes in Patients With Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(2):342–349. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12090>.
- Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T., Vermeer S.E., Jolles J., Koudstaal P.J. et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*. 2005;128(Pt 9):2034–2041. <https://doi.org/10.1093/brain/awh553>.
- Van den Heuvel D.M., ten Dam V.H., de Craen A.J., Admiraal-Behloul F., Olofsen H., Bollen E.L. Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):149–153. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.070193>.
- Uiterwijk R., Staals J., Huijts M., de Leeuw P.W., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J. MRI progression of cerebral small vessel disease and cognitive decline in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(6):1263–1270. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001294>.

31. Esiri M.M., Wilcock G.K., Morris J.H. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(6):749–753. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.6.749>.
32. Strozzyk D., Dickson D.W., Lipton R.B., Katz M., Derby C.A., Lee S. et al. Contribution of vascular pathology to the clinical expression of dementia. *Neurobiol Aging*. 2010;31(10):1710–1720. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.011>.
33. Makin S.D., Turpin S., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):893–900. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303645>.
34. Edwards J.D., Jacova C., Sepehry A.A., Pratt B., Benavente O.R. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke. *Neurology*. 2013;80(3):315–322. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827deb85>.
35. Gold G., Kövari E., Herrmann F.R., Canuto A., Hof P.R., Michel J.P. et al. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke*. 2005;36(6):1184–1188. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166052.89772.b5>.
36. Wu Y., Chen T. An Up-to-Date Review on Cerebral Microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(6):1301–1306. <https://doi.org/10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2016.03.005>.
37. Renard D. Cerebral microbleeds: a magnetic resonance imaging review of common and less common causes. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):441–450. <https://doi.org/10.1111/ene.13544>.
38. Koenecke H.C. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006;66(2):165–171. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194266.55694.1e>.
39. Akoudad S., Wolters F.J., Viswanathan A., de Bruijn R.F., van der Lugt A., Hofman A. et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73(8):934–943. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1017>.
40. Arvanitakis Z., Leurgans S.E., Wang Z., Wilson R.S., Bennett D.A., Schneider J.A. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. 2011;69(2):320–327. <https://doi.org/10.1002/ana.22112>.
41. Pfeiffer L.A., White L.R., Ross G.W., Petrovitch H., Launer J.J. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology*. 2002;58(11):1629–1634. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.11.1629>.
42. Peters N., Opherk C., Danek A., Ballard C., Herzog J., Dichgans M. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(11):2078–2085. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.11.2078>.
43. Marini S., Anderson C.D., Rosand J. Genetics of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2020;51(1):12–20. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024151>.
44. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина; 1997. 288 с. Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaya T.S. Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow: Meditsina; 1997. 288 p. (In Russ.)
45. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М.: МЕДпресс-информ; 2000. 32 с. Yakhno N.N., Damulin I.V., Zakharov V.V. Encephalopathy. Moscow: MEDpress-inform; 2000. 32 p. (In Russ.)
46. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/841/732>. Parfenov V.A. Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.) Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/841/732>.
47. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium Medicum*. 2006;8(8):72–79. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92251>. Levin O.S. Dyscirculatory encephalopathy: modern ideas about the mechanisms of development and treatment. *Consilium Medicum*. 2006;8(8):72–79. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92251>.
48. Темникова Е.А. Использование препарата Омарон в практике врача терапевта при работе с пациентами старческого возраста. *PMJK*. 2009;17(20):1345–1356. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/ispolyzovanie_preparata_Omaron_v_praktike_vracha_terapevta_pri_rabote_s_pacientami_starcheskogo_vozrasta. Temnikova E.A. The use of the drug Omaron in the practice of a general practitioner when working with patients of senile age. *PMJ*. 2009;17(20):1345–1356. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/ispolyzovanie_preparata_Omaron_v_praktike_vracha_terapevta_pri_rabote_s_pacientami_starcheskogo_vozrasta.
49. Walker K.A., Power M.C., Gottesman R.F. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(3):24. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0724-3>.
50. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Martelli M., Servadei L., Brunetti N. et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(1):51–58. <https://doi.org/10.1159/000089515>.
51. Zhu C.Y., Wang Y., Zeng Q.X., Qian Y., Li H., Yang Z.X. et al. Combined effects of age and polymorphisms in Notch3 in the pathogenesis of cerebral infarction disease. *Metab Brain Dis*. 2016;31(5):1157–1164. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9868-0>.
52. Reis J.P., Loria C.M., Launer J.J., Sidney S., Liu K., Jacobs D.R. Jr et al. Cardiovascular health through young adulthood and cognitive functioning in midlife. *Ann Neurol*. 2013;73(2):170–179. <https://doi.org/10.1002/ana.23836>.
53. Zhang L., Zhang J., Sun H., Zhu H., Liu H., Yang Y. An enriched environment elevates corticosteroid receptor levels in the hippocampus and restores cognitive function in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;103(4):693–700. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.12.023>.
54. Bayat M., Sharifi M.D., Haghani M., Shabani M. Enriched environment improves synaptic plasticity and cognitive deficiency in chronic cerebral hypoperfused rats. *Brain Res Bull*. 2015;119(Pt A):34–40. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.10.001>.
55. Pinter D., Enzinger C., Fazekas F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction. *J Neurol*. 2015;262(11):2411–2419. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7776-6>.
56. Murray A.D., Staff R.T., McNeil C.J., Salarirad S., Ahearn T.S., Mustafa N., Whalley L.J. The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain*. 2011;134(Pt 12):3687–3696. <https://doi.org/10.1093/brain/awr259>.
57. Katzman R., Terry R., DeTeresa R., Brown T., Davies P., Fuld P. et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*. 1988;23(2):138–144. <https://doi.org/10.1002/ana.410230206>.
58. Valenzuela M.J. Brain reserve and the prevention of dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21(3):296–302. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f97b1f>.
59. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6).
60. Whalley L.J., Staff R.T., Fox H.C., Murray A.D. Cerebral correlates of cognitive reserve. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;247:65–70. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.10.012>.
61. Дайникова Е., Пизова Н. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(25):62–68. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68>.
62. Дайникова Е., Пизова Н. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(25):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68>.
63. Ефтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрфармакологии. *Международный неврологический журнал*. 2013;3(20–27). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36120>.
64. Ефтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрфармакологии. *International Neurological Journal*. 2013;3(20–27). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36120>.
65. Бурчинский С.Г. ГАМК-ергические средства в фармакотерапии хронической церебральной ишемии. *Международный неврологический журнал*. 2015;1(1):101–105. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41270>.
66. Бурчинский С.Г. ГАМК-ергические средства в фармакотерапии хронической церебральной ишемии. *International Neurological Journal*. 2015;1(1):101–105. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41270>.
67. Трещинская М.А., Глоба М.В., Рыбиченко Т.М., Ключникова О.А. Выбор оптимальной ноотропной терапии при хронической цереброваскулярной патологии. *Международный неврологический журнал*. 2011;7(7):89–95. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18048788>.
68. Трещинская М.А., Глоба М.В., Рыбиченко Т.М., Ключникова О.А. The choice of optimal nootropic therapy for chronic cerebrovascular pathology. *International Neurological Journal*. 2011;7(7):89–95. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18048788>.
69. Ганшина Т.С., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Гнездилова А.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. Эффективность пикамилаона при сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(1):3–6. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-1-3-6>.
70. Ганшина Т.С., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Гнездилова А.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. The effectiveness of picamilone in combined vascular pathology of the brain and heart. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(1):3–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-1-3-6>.
71. Ганшина Т.С., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Масленников Д.В. и др. Цереброваскулярные эффекты пикамилаона и эфиров янтарной кислоты 5-гидроксидамантан-2-она при геморрагическом и ишемическом поражениях мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;83(1):3–6. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-1-3-6>.
72. Ганшина Т.С., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Масленников Д.В. et al. 2-it in hemorrhagic and ischemic lesions of the brain. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;83(1):3–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-1-3-6>.
73. Ершов И.Н., Лучкина Е.В., Покровский М.В., Покровская Т.Г. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов ламотриджина, пикамилаона вальпроатов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;3(3):50–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12994365>.
74. Ершов И.Н., Лучкина Е.В., Покровский М.В., Покровская Т.Г. The research of endothelio- and cardioprotective effects of lamotrigine, picamilone and valproates in experimental endothelial dysfunction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009;3(3):50–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12994365>.

68. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г., Гладченко М.П., Артюшкова Е.Б., Пашин Е.Н. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006;(10):72–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9303585>.
Pokrovsky M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G., Gladchenko M.P., Artyushkova E.B., Pashin E.N. Methodical approaches for the quantitative estimation of development endothelial dysfunction at L-NAME-the induced model of deficiency of nitric oxide in experiment. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2006;(10):72–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9303585>.
69. Чугунов А.В., Кабанов А.А., Казаков А.Ю. Комплексная терапия пациента с хронической ишемией головного мозга. *Нервные болезни*. 2021;(3):25–31. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12351>.
Chugunov A.V., Kabanov A.A., Kazakov A.Yu. Complex Therapy in a Patient with Chronic Cerebral Ischemia. *Nervous Diseases*. 2021;(3):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12351>.
70. Потупчик Т., Лопатина Т., Лопатин В. Ноотропные препараты в комплексной терапии хронического алкоголизма. *Врач*. 2018;(11):21–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>.
Potupchik T., Lopatina T., Lopatin V. Nootropic drugs in the complex therapy of chronic alcoholism. *Vrach*. 2018;(11):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>.
71. Белова Е.И. *Основы нейрофармакологии*. М.: Аспект Пресс; 2010. 176 с.
Belova E.I. *Fundamentals of neuropharmacology*. Moscow: Aspekt Press; 2010. 176 p. (In Russ.)
72. Тюреньков И.Н., Перфилова В.Н. Роль ГАМК-ергической системы мозга в регуляции кровообращения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;64(6):68–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14956480>.
Tyurenkov I.N., Perfilova V.N. The role of the GABAergic system of the brain in the regulation of blood circulation. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2001;64(6):68–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14956480>.
73. Пятницкий А.Н., Панченко Г.В., Хиониди К.П. Пикамилон – метаболический цереброваскулярный и ноотроп. Применение в лечебной практике. М.; 2002. 48 с.
Pyatnitsky A.N., Panchenko G.V., Khionidi K.P. *Picamilon as a metabolic cerebrovascular and nootropic. Application in medical practice*. Moscow; 2002. 48 p. (In Russ.)
74. Латышева В.Я., Галиновская Н.В., Шапорова О.В., Лемешков Л.А., Усова Н.Н., Котова О.А. Лечение больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Рецепт*. 2008;(3):69–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19687582>.
Latysheva V.Ya., Galinovskaya N.V., Shaporova O.V., Lemeshkov L.A., Usova N.N., Kotova O.A. Treatment of patients with discirculatory encephalopathy. *Recept*. 2008;(3):69–75. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19687582>.
75. Сахаров В.Ю., Скрипник Ю.В. Применение пикамилон в восстановительном лечении у постинсультных пациентов с эмоционально-когнитивными нарушениями. В: Лобзин С.В. (ред.). *Давиденковские чтения: материалы XXIII конгресса с международным участием. Санкт-Петербург, 23–24 сентября 2021 г.* СПб.; 2021. С. 309–310. Режим доступа: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/davidenkov/21/tezis.pdf>.
Sakharov V.Yu., Skripnik Yu.V. The use of picamilon in the rehabilitation treatment of post-stroke patients with emotional and cognitive impairments. In: Lobzin S.V. (ed.). *Davidenko Readings: Proceedings of the 13th Congress with International Participation. St Petersburg, September 23–24, 2021*. St Petersburg; 2021, pp. 309–310. (In Russ.) Available at: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/davidenkov/21/tezis.pdf>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

Nataliia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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

Орофациальная и лицевая боль в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Выбор нестероидного противовоспалительного препарата – фокус на нимесулид

Д.И. Трухан✉, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

А.Ф. Сулимов, afsulimov@yandex.ru

И.Н. Степанов, neuro2003@mail.ru

Л.Ю. Трухан, <https://orcid.org/0000-0002-4721-6605>, larissa_trukhan@mail.ru

Е.Н. Деговцов, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>, edego2001@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

С орофациальной и лицевой болью в своей практике сталкиваются врачи самых разных специальностей: стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, неврологи, нейрохирурги, оториноларингологи, терапевты, врачи общей практики, травматологи, офтальмологи, психотерапевты, физиотерапевты, врачи эстетической медицины, анестезиологи, пластические хирурги и другие специалисты. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом для всех медицинских специальностей и систем здравоохранения всех стран мира. Доминантной мишенью SARS-CoV-2 является дыхательная система, слизистая оболочка полости рта также высоковосприимчива к инфекции SARS-CoV-2, что обусловлено широким распространением рецепторов ангиотензинпревращающего фермента II типа в ротовой полости. Нами проведен поиск литературы за период с начала пандемии до 22 августа 2022 г., посвященной изучению связи орофациальной боли с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, в электронных поисковых системах PubMed и Scopus. Анализ найденных источников свидетельствует о повышении в период пандемии COVID-19 частоты различных вариантов орофациальной боли, связанной с 1) нарушением дентоальвеолярных и сопутствующих структур; 2) височно-нижнечелюстными расстройствами; 3) поражением или заболеванием черепных нервов; 4) наподобие проявлений первичной головной боли. Этот рост обусловлен как инфекцией, вызываемой SARS-CoV-2, ее осложнениями, так и комплексом биопсихосоциальных факторов, непосредственно связанных с пандемией. Во второй части статьи в рамках обзора обсуждается возможность применения нимесулида для лечения орофациальной и лицевой боли в период пандемии COVID-19. В пользу выбора нимесулида свидетельствует: 1) вероятное коадьювантное действие нимесулида при лечении COVID-19; 2) позитивный опыт применения нимесулида в лечении лицевой и орофациальной боли в предшествующий пандемии COVID-19 период; 3) безопасность применения нимесулида у коморбидных пациентов, являющихся основной группой риска развития и тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: биопсихосоциальные факторы, височно-нижнечелюстные расстройства, бруксизм, головная боль, полость рта, дентоальвеолярные структуры, черепные нервы, нимесулид, лекарственная безопасность, коморбидность

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Степанов И.Н., Трухан Л.Ю., Деговцов Е.Н. Орофациальная и лицевая боль в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Выбор нестероидного противовоспалительного препарата – фокус на нимесулид. *Медицинский совет*. 2022;16(21):62–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-62-76>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Orofacial and facial pain during the new coronavirus infection (COVID-19) pandemic. Choosing a non-steroid anti-inflammatory – focus on nimesulide

Dmitry I. Trukhan✉, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Anatoly F. Sulimov, afsulimov@yandex.ru

Igor N. Stepanov, neuro2003@mail.ru

Larissa Yu. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-4721-6605>, larissa_trukhan@mail.ru

Evgeny N. Degovtsov, <https://orcid.org/0000-0003-0385-8232>, edego2001@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Doctors of various specialties face orofacial and facial pain in their practice: dentists, maxillofacial surgeons, neurologists, neurosurgeons, otorhinolaryngologists, therapists, general practitioners, traumatologists, ophthalmologists, psychotherapists, physiotherapists, aesthetic medicine doctors, anesthesiologists, plastic surgeons and other specialists. The novel coronavirus infec-

tion (COVID-19) pandemic, spread by the SARS-CoV-2 virus, has become a challenge for all medical specialties and health care systems around the world. The respiratory system is the dominant target of SARS-CoV-2. The oral mucosa is also highly susceptible to SARS-CoV-2 infection, due to the wide distribution of angiotensin-converting enzyme type II receptors in the oral cavity. We searched the literature for the period from the beginning of the pandemic until August 22, 2022, on the study of the association of orofacial pain with a new coronavirus infection COVID-19 in the electronic search engines PubMed and Scopus. Analysis of the found sources indicates an increase in the frequency of various types of orofacial pain associated with 1) violation of dentoalveolar and related structures during the COVID-19 pandemic; 2) temporomandibular disorders; 3) with damage or disease of the cranial nerves; and 4) like manifestations of primary headache. This growth is due both directly to the infection caused by SARS-CoV-2, its complications, and to a complex of biopsychosocial factors directly related to the pandemic. In the second part of the article, as part of the review, the possibility of using nimesulide for the treatment of orofacial and facial pain during the COVID-19 pandemic is discussed. The choice of nimesulide is supported by 1) the likely coadjuvant effect of nimesulide in the treatment of COVID-19; 2) positive experience with the use of nimesulide in the treatment of facial and orofacial pain in the period preceding the COVID-19 pandemic; 3) the safety of using nimesulide in comorbid patients, who are the main risk group for the development and severe course of COVID-19.

Keywords: biopsychosocial factors, temporomandibular disorders, bruxism, headache, oral cavity, dentoalveolar structures, cranial nerves, nimesulide, drug safety, comorbidity

For citation: Trukhan D.I., Sulimov A.F., Stepanov I.N., Trukhan L.Yu., Degovtsov E.N. Orofacial and facial pain during the new coronavirus infection (COVID-19) pandemic. Choosing a non-steroid anti-inflammatory – focus on nimesulide. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):62–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-62-76>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лицевая боль определяется Международным обществом головной боли (МОГБ) как «боль ниже орбитомеатальной линии, перед ушной раковиной и выше шеи». В других определениях лицевой боли дополнительно включают лоб, а термин «орофациальная боль» (ОФБ) обязательно включает все структуры в полости рта [1].

С ОФБ и лицевой болью в практической деятельности сталкиваются врачи самых разных медицинских специальностей: стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, неврологи, нейрохирурги, оториноларингологи, терапевты, врачи общей практики, травматологи, офтальмологи, психотерапевты, физиотерапевты, врачи эстетической медицины, анестезиологи, пластические хирурги и другие специалисты.

Пандемия, распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом для всех медицинских специальностей и систем здравоохранения всех стран мира [2].

Доминантной мишенью SARS-CoV-2 является дыхательная система. Основные входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Стартовым этапом инфекции является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, которые имеют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) [3].

Слизистая оболочка полости рта высоковосприимчива к инфекции SARS-CoV-2, что обусловлено широким распространением АПФ2 в ротовой полости, главным образом эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта, фибробластах пародонтальной связки и деснах, и соответственно, может рассматриваться в качестве входных ворот для вируса SARS-CoV-2 и его резервуара [4–12].

Нами проведен поиск литературы, посвященной изучению связи ОФБ и лицевой боли с новой коронавирус-

ной инфекцией COVID-19, в электронных поисковых системах Scopus и PubMed за период с начала пандемии до 22 августа 2022 г.

В систематическом обзоре международной исследовательской группы [13], включавшем 15 публикаций с общим числом 5 377 пациентов с COVID-19 из 10 стран, частота ОФБ (18,3%) превосходила частоту пародонтальных симптомов (11,7%), уступая сухости во рту (41,0%) и различным поражениям слизистой полости рта (38,8%).

В соответствии с первой международной классификацией ОФБ ее концептуальные и диагностические критерии определяются не их локализацией (голова или лицо), а характеристиками имеющихся расстройств [1]. Следует отметить, что в научных публикациях отмечаются различные терминологические подходы к описанию ОФБ и лицевой боли. Мы попытались найденные литературные источники сгруппировать в соответствии с выделяемыми в первой международной классификации основными вариантами ОФБ: 1) ОФБ, связанная с нарушением дентоальвеолярных и сопутствующих структур; 2) миофасциальная ОФБ; 3) боль в височно-нижнечелюстном суставе; 4) ОФБ, связанная с поражением или заболеванием черепных нервов; 5) ОФБ наподобие проявлений первичных головных болей [1].

ОРОФАЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С НАРУШЕНИЕМ ДЕНТОАЛЬВЕОЛЯРНЫХ И СОПУТСТВУЮЩИХ СТРУКТУР

В систематическом обзоре ученых из США и Бразилии [14] перечислены наиболее часто встречающиеся клинические проявления в полости рта у пациентов с COVID-19: нарушения вкуса, язвы, волдыри, некротизирующий гингивит, оппортунистические коинфекции, изменения слюнных

желез, белые и эритематозные бляшки. В большинстве случаев изменения со стороны полости рта совпадают по времени с потерей обоняния и вкуса. Авторы отмечают многочисленные сообщения различных исследователей о некротических/язвенных поражениях десен, волдырях в полости рта и избыточном бактериальном росте условно-патогенных микроорганизмов полости рта.

Иранские ученые [15] в обзорной статье отмечают, что к оральным проявлениям новой коронавирусной инфекции относятся язвы, эрозии, буллы, везикулы, пустулы, изменения языка (с трещинами или отсутствием сосочков), макулы, папулы, бляшки, пигментация, беловатые участки, геморрагические корки, некроз, дурной запах изо рта, петехии, отек, эритема и спонтанное кровотечение. Наиболее частой локализацией поражения были язык (38%), слизистая оболочка губ (26%) и небо (22%). Все перечисленные проявления со стороны органов и тканей полости рта при COVID-19 в большинстве случаев протекают с болевым синдромом различной степени выраженности.

В обзоре арабских ученых [16] отмечается, что причиной ОФБ часто могут быть различные кожно-слизистые проявления, связанные с новой коронавирусной инфекцией. Наиболее частыми проявлениями со стороны дентоальвеолярных и сопутствующих структур были язвенные поражения, везикулобуллезные/макулярные поражения и острый сиагоденит, которые часто могут быть дебютными проявлениями COVID-19 [16].

Международная группа ученых [17] указывает и на возможную связь выявляемых изменений со стороны дентоальвеолярных и сопутствующих структур при новой коронавирусной инфекции с развитием иммунодепрессии при COVID-19 и/или одновременной антимикробной/стероидной терапией.

Итальянские исследователи [18] при обследовании 122 пациентов после COVID-19 отметили широкое распространение оральных проявлений (у 83,9%), особенно эктазии слюнных желез (43%). Эктазия слюнных желез отражает гипервоспалительную реакцию на SARS-CoV-2, что подтверждается значимой взаимосвязью с уровнями С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при поступлении в стационар, а также с применением антибиотиков во время острого заболевания. При проведенном многопараметрическом анализе уровень ЛДГ и прием антибиотиков сохранили свое значение в качестве независимых предикторов развития эктазии слюнных желез. Авторы также указывают на высокую распространенность лицевой боли, аномалии/дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и слабость жевательных мышц.

ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫЕ РАССТРОЙСТВА: БОЛЬ В ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОМ СУСТАВЕ (АРТРАЛГИЯ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА) И МИОФАСЦИАЛЬНАЯ ОРОФАЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ

Термин «височно-нижнечелюстные расстройства» (ВНЧР) используется для описания ряда болевых и неболевых патологий, затрагивающих жевательные мышцы,

височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС) и смежные структуры [1]. В систематическом обзоре международной группы ученых [19] отмечено, что ОФБ у пациентов с COVID-19 чаще была связана с заболеваниями ВНЧС и гигантоклеточным артериитом (ГКА).

ВНЧР и бруксизм могут проявляться двумя вариантами ОФБ по международной классификации [1] – «боль в височно-нижнечелюстном суставе (артралгия височно-нижнечелюстного сустава)» и «миофасциальная ОФБ», однако в большинстве публикаций идет речь в общем о ВНЧР и, соответственно, не всегда представляется возможным провести четкую дифференциацию варианта боли.

Для всестороннего понимания ОФБ применяется биопсихосоциальная модель, которая включает психологические и социальные факторы [1]. В большинстве публикаций о связи ОФБ и COVID-19 указывается на определенное влияние биопсихосоциальных факторов, в т. ч. непосредственно связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции.

В исследовании итальянских ученых [20] основные цели заключались в изучении наличия симптомов, связанных с расстройствами ВНЧС, а также времени появления и ухудшения болезненных симптомов в связи с изменениями в социальной жизни, вызванными пандемией новой коронавирусной инфекции. Вместе с тем оценивалось восприятие COVID-19 как серьезное стрессовое событие у субъектов, которые сообщают об ухудшении болезненных симптомов со стороны ВНЧС. В результате анкетирования 182 итальянских пациентов продемонстрировано, что 40,7% опрошенных жаловались на наличие симптомов со стороны ВНЧС в течение последнего месяца. Лицевая боль началась в течение последних трех месяцев у 60,8% пациентов, а у 51,4% симптомы прогрессировали в течение последнего месяца и были связаны с усилением боли на фоне локдауна по поводу COVID-19, рассматриваемого пациентами в качестве значительного жизненного события, и пережитого стресса. Авторы предполагают, что стресс во время локдауна влияет на появление лицевой боли и возникновение расстройств ВНЧС, хотя и с учетом индивидуальной реакции пациента [20].

Влияние социальной изоляции из-за пандемии COVID-19 на психическое здоровье, расстройства ВНЧС и ОФБ изучалось в бразильском исследовании [21], в которое было включено 2 301 человек, из них 89,1% практиковали социальную изоляцию. Во время вспышки COVID-19 более половины (53,2%) почувствовали себя хуже, а 31,8% сообщили, что ОФБ началась или значительно усилилась после вспышки пандемии.

Ученые из Чехии [22] детально проанализировали группу, состоящую из 21 пациента, которые лечились по поводу обострения заболеваний ВНЧС после инфекции COVID-19 и в анамнезе успешно перенесли операцию на ВНЧС, а также рецидив после заражения COVID-19. Во всех случаях боль локализовалась в преаурикулярной области, дополнительно у 4 пациентов отмечалась боль в латеральной части шеи,

а у 1 больного – боль в области крыльев носа. При клиническом осмотре отмечалась болезненность при пальпации жевательной мышцы (19 пациентов), височной мышцы (4 пациента) и области ВНЧС (4 пациента). В четырех случаях болезненность при пальпации отмечалась в области затылка и грудино-ключично-сосцевидных мышц. Во всех случаях симптомы исчезли в течение двух недель. Авторы предполагают, что в свете пандемии COVID-19 следует ожидать увеличения числа пациентов с расстройствами ВНЧС [22].

Международная исследовательская группа [23] также указывает, что пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на частоту и выраженность ОФБ в различных популяциях из-за значительного увеличения психоэмоционального стресса, усугубляющего бруксизм и расстройства ВНЧС. Все обследованные пациенты сообщили, что у них не было бруксизма в анамнезе или предшествующих эпизодов ОФБ.

В проспективном когортном исследовании [24], направленном на изучение влияния стресса, вызванного COVID-19, на психологический статус, авторами рассматривались особенности центральной сенсibilизации и тяжесть лицевой боли у людей с расстройствами ВНЧС. В рамках этого исследования 45 взрослых (19 хронических, 26 острых/подострых ВНЧС) были набраны до вспышки COVID-19, а их последующее наблюдение проводилось сразу после окончания локдауна. Показатели по шкале стресса COVID (CSS) были значительно выше у пациентов с хроническими расстройствами ВНЧС по сравнению с пациентами с острым/подострым расстройством ВНЧС ($p < 0,05$).

В исследовании [25], в котором проводилось сравнение психологического статуса между населением в целом и пациентами с ОФБ во время пандемии COVID-19, было отмечено, что пациенты с ОФБ демонстрируют более высокий психологический стресс, депрессивные симптомы и тревогу во время быстрого роста вспышки COVID-19, что представляет собой умеренное психологическое расстройство, при этом женщины больше страдали от психологического стресса по сравнению с мужчинами.

Израильские ученые [26] также указывают на неблагоприятное влияние COVID-19 на психоэмоциональный статус пациентов (стресс, тревога, депрессия), что, в свою очередь, приводит к усилению симптомов дисфункции ВНЧС и бруксизма, усилению ОФБ.

Еще в одном исследовании итальянских ученых [27] также изучалось влияние пандемии коронавируса на психологический статус, бруксизм и симптомы дисфункции ВНЧС. Почти половина испытуемых сообщили об увеличении бруксизма, в то время как до одной трети сообщили об усилении боли в ВНЧС и лицевых мышцах соответственно и почти 50% участников также сообщили о более частых мигренях и/или головных болях [27].

Психологические факторы, связанные с пандемией, могут привести к большему риску развития, ухудшения

и сохранения бруксизма (в основном бруксизма в бодрствовании) и дисфункции ВНЧС. Бразильские ученые указывают, что специалисты по ОФБ должны знать и учитывать этот факт [28].

В обзоре бразильских авторов [29] подчеркивается, что у пациентов, которые более подвержены тревоге и стрессу во время пандемии, из-за социальной изоляции могут быть нарушения в стоматогнатической системе, такие как невралгические боли в лице и зубах, переломы зубов и зубных протезов, обгрызание слизистой оболочки, стоматит, язвы, боль в височно-нижнечелюстном суставе, оталгии, бруксизм, ксеростомия, шелушение слизистых оболочек и кожи, паралич лицевого нерва.

В польско-израильском исследовании [30] было отмечено негативное влияние пандемии на психоэмоциональный статус как израильского, так и польского населения, что привело к усилению симптомов бруксизма, расстройств ВНЧС и, соответственно, выраженности ОФБ, связанной с этими патологическими состояниями.

При оценке психосоциального статуса, качества сна, симптомов дисфункции ВНЧС и бруксизма у бразильских стоматологов во время пандемии COVID-19 вероятные расстройства ВНЧС были обнаружены у 24,3% ($n = 156$) участников, тогда как возможный бруксизм сна и бодрствования был диагностирован у 58% ($n = 372$) и 53,8% ($n = 345$) из них соответственно [31]. Симптомы депрессии были значительно выше в группе стоматологов, находящихся на карантине, по сравнению с теми, кто работал в период локдауна ($p = 0,002$).

Бразильские ученые [28] предполагают, что появление постпандемических признаков и симптомов хронической ОФБ, включая ВНЧР, развивается по схеме, описанной ранее в рамках синдрома посттравматического стресса.

ОРОФАЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ, СВЯЗАННАЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ

Международная исследовательская группа [23] детально рассмотрела 21 случай развития черепно-лицевой боли у больных COVID-19 с сахарным диабетом. Исследователи отметили, что в отличие от диабетических невропатий, в т. ч. фокальной невропатии лица, которые в основном вызваны длительной гипергликемией, в описанных случаях уровень гликемии в крови тщательно контролировался, что позволяет исключить хроническое нейровоспаление, обусловленное сахарным диабетом, в патогенезе этих случаев.

Многочисленные черепные нервы могут быть вовлечены в патологический процесс при развитии такого осложнения COVID-19, как синоназальный мукормикоз [32]. Так, иранские исследователи [33] уточняют, что при мукормикозе отмечается поражение лицевого, тройничного, зрительного и глазодвигательного нервов, что приводит к ОФБ, парестезии, птозу, отсутствию светоощущения, нечеткому зрению и отеку диска зрительного нерва.

После второй волны COVID-19 в Индии отмечен стремительный рост заболеваемости COVID-19 ассоциированным мукоормикозом [34], и в 2021 г. за несколько месяцев в Индии было зарегистрировано свыше 47 тыс. [35] случаев мукоормикоза. В метаанализе [36], включавшем 6 исследований с объединенной выборкой из 52 916 пациентов с COVID-19, показано, что суммарная распространенность COVID-19-ассоциированного мукоормикоза составляет 7 случаев на 1 000 больных, что в 50 раз превышает самый высокий зарегистрированный в Индии уровень мукоормикоза до пандемии COVID-19 (0,14 случая на 1 000 больных).

Случаи COVID-19-ассоциированного мукоормикоза зарегистрированы не только в Индии, но и в более чем в 18 странах мира, в т. ч. и России [37–40].

В метаанализе японских ученых [41], в который вошло 51 обсервационное исследование (37 были проведены в Индии, 8 – в Египте и 6 – в других странах), включающее в общей сложности 2 312 пациентов с доказанным мукоормикозом, наиболее частым коморбидным заболеванием был сахарный диабет (82%), 77% получали системные глюкокортикостероиды (ГКС), а более половины пациентов (57%) нуждались в дополнительной оксигенации при искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Типичными клиническими проявлениями были головная/орофациальная боль (54%), периорбитальный отек/боль (53%), отек/боль лица (43%), офтальмоплегия (42%), экзофтальм (41%) и выделения из носа/заложенность носа (36%).

В эпидемиологическом исследовании [42], в ходе которого проанализированы демографические, клинические, гистопатологические и рентгенологические данные 458 пациентов с мукоормикозом, обратившихся в период с августа 2020 г. по май 2021 г., было отмечено, что наиболее распространенным симптомом мукоормикоза была орбитальная/лицевая боль (38,64%), а наиболее частым признаком был периорбитальный/лицевой отек (50,74%). Среди значимых факторов риска преобладали сахарный диабет (81,92%), применение больших доз ГКС (79,69%) и проведение дополнительной оксигенации пациентов с COVID-19 при ИВЛ (48,90%).

Исследователи из Чехии [43] проанализировали данные 167 пациентов с синоназальным мукоормикозом со средним возрастом $51 \pm 14,62$ года. Из сопутствующих заболеваний чаще встречался сахарный диабет (73,65% ($n = 123$)), артериальная гипертензия (22,75% ($n = 38$)) и почечная недостаточность (10,77% ($n = 18$)). В клинической картине у обследованных пациентов преобладали лицевая/орофациальная боль, птоз, экзофтальм, снижение остроты зрения и потеря зрения.

Индийские исследователи [44] проспективно обследовали 95 пациентов после COVID-19 с инвазивным мукоормикозом области головы и шеи. Наиболее распространенной жалобой была также лицевая/орофациальная боль, и 77% пациентов страдали сахарным диабетом, при этом чаще мукоормикоз развивался у мужчин со средним возрастом $46,8 \pm 11$ лет.

Еще в одно индийское исследование [45] были включены 100 пациентов с мукоормикозом и 150 пациентов

с COVID-19 без мукоормикоза. К наиболее частым симптомам в группе пациентов с мукоормикозом относились головная боль (51%) и лицевая боль (36%), а также офтальмологические жалобы: боль в глазах (58%), отек век (54%), отек глаз (47%).

В обсервационном смешанном (ретроспективном + проспективном) исследовании [46] продолжительностью 2 мес. большинство пациентов (55%) предъявляли жалобы на головную и лицевую боль. Ученые из Пакистана [47] также указывают, что общие клинические признаки мукоормикоза включают лицевую/орофациальную боль наряду с офтальмологическими жалобами, лихорадкой и одышкой.

Еще в одном индийском ретроспективном одноцентровом клиническом исследовании [48] указывается на возможность развития мукоормикоза после COVID-19 (в рамках постCOVID-синдрома) у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом (85%) и принимавших ГКС (66%), при этом ведущей жалобой пациентов была лицевая/орофациальная боль.

ОРОФАЦИАЛЬНАЯ БОЛЬ НАПОДОБИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

В ряде публикаций ОФБ рассматривается в аспекте с головной болью.

В исследовании израильских авторов [49] оценивались начальные симптомы распространенных вирусных заболеваний, обонятельная и вкусовая функции, ксеростомия и ОФБ. Частота ОФБ, которую исследователи рассматривали комплексно в рамках головной боли, составила 40,6%, нарушение обоняния (38,3%) и нарушение вкуса (32,8%) встречались реже, а ведущими симптомами были кашель (59,4%), общая слабость (47,7%), миалгия (46,9%), лихорадка (42,2%). Лицевая боль и аносмия чаще встречались среди женщин ($p = 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно), при этом 56% пациентов сообщили о наличии ксеростомии.

В обзоре американских авторов [50] указывается, что наиболее распространенной неврологической жалобой при COVID-19 является головная боль наряду с аносмией и агевзией. В обзоре бразильских ученых [51] указывается, что головные боли имеют от 6,5 до 71% пациентов с COVID-19 (в большинстве исследований от 11 до 14%).

В систематическом обзоре ученые из США [52] проанализировали доступную литературу о головной боли как проявлении COVID-19 и описали потенциальные основные механизмы ее развития. Авторы отмечают, что головная боль является одной из наиболее частых неврологических жалоб у пациентов с SARS-CoV-2, при этом патофизиологическая связь между головной болью и SARS-CoV-2 неясна, однако, по мнению авторов, ключевую роль могут играть воспалительные механизмы. Одним из приводимых в литературе механизмов ОФБ, мигрени и других головных болей является активация ноцицептивных сенсорных нейронов цитокинами и хемокинами. Другие механизмы ОФБ и головной боли при

SARS-CoV-2 включают 1) вирусную нейроинвазию, наблюдаемую, например, при вирусном энцефалите; 2) гипоксемию в результате легочных проявлений COVID-19 и 3) тромбоз, вторичный по отношению к состояниям гиперкоагуляции, вызванным COVID-19.

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

Дистанционная оценка пациентов с болевым синдромом ВНЧС осуществима и имеет высокую степень точности [53, 54].

Исследователями из США [55] проведен ретроспективный обзор всех новых телемедицинских консультаций со 2 апреля 2020 г. по 29 марта 2021 г. у пациентов с ОФБ. Всего авторами были проанализированы данные 270 новых пациентов. Наиболее частыми диагнозами были миофасциальная боль жевательных мышц (37%), поражение суставного диска ВНЧС (21%) и артралгия ВНЧС (16%), за которыми следовали обструктивное апноэ во сне (9%) и невропатическая орофациальная боль (6%). В дальнейшем 146 пациентов обратились в клинику для амбулаторного наблюдения, при этом 78,8% имели точный телемедицинский диагноз. Сложность дифференциальной диагностики жевательной миофасциальной боли и артралгии ВНЧС была наиболее распространенной причиной неточности во время телемедицинской диагностики [55].

ЛЕЧЕНИЕ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ БОЛИ

Использование натуральных продуктов при орофациальной боли имеет значительный эмпирический эффект, но также слабые научные доказательства [56]. В обзоре, посвященном вопросам лечения ОФБ, отмечено, что ряд используемых препаратов, прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), могут вызывать целый ряд побочных эффектов, которые как осложняют стоматологическое лечение, так и негативно влияют на сопутствующую коморбидную патологию [57].

В этой связи актуален выбор эффективного и безопасного препарата из группы НПВП для лечения ОФБ, особенно в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Нимесулид – относительно селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ-2), нестероидный противовоспалительный препарат; он был открыт в 1971 г. и впервые коммерциализирован в Италии в 1985 г. [58, 59].

Нимесулид – один из наиболее часто применяемых НПВП в странах Евросоюза и за его пределами. Препарат часто используется в терапии у пациентов старших возрастных групп, имеющих коморбидные/мультиморбидные заболевания и принимающих одновременно много лекарственных препаратов. По данным итальянского когортного исследования [60], основанного на результатах анализа медицинских карт более полумиллиона пациентов в возрасте старше 65 лет, установлено, что эта категория пациентов среди прочих НПВП наиболее часто принимала нимесулид (9,6%) и диклофенак (7,5%),

а количество средних суточных доз нимесулида составило 10,6 на 1 000 пользователей в сутки, что существенно превысило данный показатель для других препаратов группы НПВП.

Нимесулид относится к числу наиболее применяемых и изучаемых препаратов из группы НПВП и в нашей стране, первые публикации по нимесулиду датированы 1999 г., а на запрос «нимесулид» от 22.08.2022 г. в научной электронной библиотеке eLibrary.ru найдено 3 234 источника.

Нимесулид является НПВП из класса сульфонамидов. Оказывает обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Нимесулид действует как ингибитор фермента ЦОГ, отвечающего за синтез простагландинов, и ингибирует главным образом ЦОГ-2. После приема внутрь препарат хорошо всасывается из ЖКТ, достигая C_{max} в плазме крови через 2–3 ч. Связывание с белками плазмы – 97,5%. $T_{1/2}$ составляет 3,2–6 ч. Легко проникает через гистогематические барьеры [61].

Основным метаболитом является фармакологически активное парагидроксипроизводное нимесулида гидроксинимесулид. Гидроксинимесулид выводится с желчью в метаболизированном виде (обнаруживается исключительно в виде глюкуроната – около 29%). Нимесулид выводится из организма в основном почками (около 50% от принятой дозы). Фармакокинетический профиль нимесулида у лиц пожилого возраста не изменяется при назначении однократных и многократных/повторных доз. По данным экспериментального исследования, проводившегося с участием пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности (КК 30–80 мл/мин) и здоровых добровольцев, C_{max} нимесулида и его метаболита в плазме больных не превышала концентрации нимесулида у здоровых добровольцев. AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с почечной недостаточностью были выше на 50%, но в пределах фармакокинетических значений. При повторном приеме препарата кумуляции не наблюдается [61–63].

Достаточная для обезболивания концентрация нимесулида достигается быстро (в течение 15–30 мин), а пик концентрации в крови (2,86–6,5 мг/л) отмечается через 1,2–2,8 ч после перорального приема препарата, при этом период полураспада нимесулида колеблется в интервале от 1,8 до 4,7 ч, но при этом ингибция ЦОГ-2 сохраняется до 8 ч, а в синовиальной жидкости – до 12 ч после недельного перорального приема в суточной дозе 200 мг [63]. Нимесулид может проникать и накапливаться в очагах воспаления (где pH среды более низкий) в более высокой концентрации, чем в плазме крови [64], что обуславливает его преимущество при купировании болевого синдрома у пациентов с закрытыми повреждениями суставов и мягких тканей [65].

Скорость абсорбции разных оральных форм нимесулида считается одинаковой. Для достижения максимальной концентрации в плазме крови при использовании таблетированной формы требуется 2–3 ч,

в то время как при использовании суппозиторий пик плазменной концентрации наступает позже (в среднем через 4 ч) [66].

Дополнительным эффектом, выгодно отличающим нимесулид от других НПВП, является хондропротективный эффект препарата [67, 68].

Изучение свойств нимесулида продолжается: так, португальские ученые [69] отмечают, что в последнее время накоплены данные о противоопухолевой активности нимесулида. Бразильские ученые [70] отметили, что нимесулид оказывает противоопухолевое действие на неопластические клетки поджелудочной железы за счет повышения уровня экспрессии белка PTEN (который функционирует как фосфатаза, участвует в регуляции клеточного цикла и защите организма от новообразований) и ингибирования пролиферации и апоптоза.

Кроме этого, нимесулид имеет ряд особенностей фармакологического профиля, обусловленных присущими ему специфическими молекулярными механизмами, на которых мы остановимся ниже.

К достоинствам нимесулида, кроме его высокой биодоступности, следует отнести эффективность системного обезболивания и выраженный противовоспалительный эффект [71], что отмечено в многочисленных публикациях, посвященных его применению по основным показаниям [72–86]. В хирургической практике нимесулид рассматривается как препарат выбора на догоспитальном и госпитальном этапе у пациентов с острым и хроническим болевым синдромом, особенно у больных с коморбидной патологией [87–89].

Международная консенсусная группа [90], оценивая нимесулид, отмечает, что препарат при правильном применении остается особенно ценным и безопасным средством для лечения ряда состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли, из-за быстрого начала обезболивающего действия и положительного доказательного профиля пользы/риска.

В Российской Федерации среди препаратов с международным непатентованным наименованием «нимесулид» наиболее известным является препарат Найз® (Dr. Reddy's Laboratories, Индия). Найз® можно использовать как для купирования острых болевых синдромов, так и для относительно продолжительной терапии хронической боли.

Рассмотрим ряд особенностей нимесулида (Найз®), позволяющих нам рассматривать препарат в качестве приоритетного при лечении орофациальной и лицевой боли в период пандемии COVID-19.

НИМЕСУЛИД ПРИ COVID-19

Итальянские ученые отмечают [91], что трехмерная структура АПФ2 демонстрирует его физическое взаимодействие с переносчиком плазматической мембраны BOAT1 (SLC6A19), участвующим в доставке аминокислот в клетки. Рецептор, на который нацелен SARS-CoV-2, представляет собой суперкомплекс, образованный димером АПФ2-BOAT1, в котором АПФ2 связывает

вирусный белок, а BOAT1 стабилизирует гетеродимер. Выяснилось, что нимесулид отменяет транспортную функцию BOAT1. Авторы рекомендуют включить нимесулид в список препаратов, подлежащих тестированию для выявления коадьювантов при лечении COVID-19 [91]. В другом итальянском исследовании [92] ученые построили сеть белок-белковых взаимодействий, содержащую гены, коэкспрессирующиеся с АПФ2. В конечном итоге ими была сформирована сеть из 193 генов, 222 взаимодействий и 36 потенциальных лекарств, которые могут сыграть решающую роль. Среди возможных потенциально интересных препаратов для лечения COVID-19 авторы указывают на нимесулид [92]. На предпочтительный выбор в пользу нимесулида из группы НПВП в период пандемии COVID-19 указывается и в отечественных обзорах [93, 94].

Кроме этого, ряд фармакологических особенностей нимесулида могут оказать позитивное влияние на патогенетические механизмы COVID-19. Так, патогенетической основой при COVID-19 предлагается рассматривать развитие порочного круга или дисрегуляции (асинхронизации) врожденного и приобретенного иммунитета, приводящей к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных иммунорегуляторных цитокинов наряду с лимфопенией и нарушением регуляции Т-клеточного ответа [95–97]. С другой стороны, при воспалительном процессе эффективность нимесулида зависит от широкого спектра действия, обусловленного сочетанием эффектов на иммунные и неиммунные клетки [59]. Ранние данные продемонстрировали центральную роль циклического АМФ (цАМФ) в противовоспалительном действии нимесулида. Совсем недавно было показано участие в пути экто-5'-нуклеотидазы/аденозинового рецептора A2A [59]. В экспериментальном исследовании китайских ученых [98] нимесулид подавлял выработку провоспалительных цитокинов ФНО-α, интерлейкина (ИЛ-1β) и ИЛ-6, уровень которых повышается при COVID-19. Способность нимесулида к коррекции цитокинового дисбаланса, проявляющегося снижением концентрации провоспалительных (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-17, ИЛ-6), противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) и регуляторного (ИЛ-2) цитокинов, отмечена в российском экспериментальном исследовании [99].

Известно, что при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции отмечается нарушение антиоксидантной защиты [100]. Нимесулид и его основной метаболит 4-гидроксинимесулид обладают выраженной антиоксидантной активностью, действуя как акцепторы на свободные радикалы кислорода, формирующиеся в результате воспаления и перекисного окисления липидов [68, 101]. В экспериментальном исследовании турецких исследователей [102] показано, что нимесулид оказывает антиоксидантный эффект, увеличивая активность глутатиона и супероксиддисмутазы.

Входные ворота SARS-CoV-2 не только эпителий верхних дыхательных путей, но и эпителиоциты желудка и кишечника. В этом аспекте определенный интерес представляют результаты экспериментального

исследовании турецких ученых [103], продемонстрировавших способность нимесулида оказывать энтеропротективное действие [103], что актуально в рамках синдрома повышенной эпителиальной проницаемости слизистых и его вероятной роли при новой коронавирусной инфекции [104–106].

НИМЕСУЛИД В ЛЕЧЕНИИ ЛИЦЕВОЙ И ОРОФАЦИАЛЬНОЙ БОЛИ

В допандемийный период в целом ряде исследований продемонстрирована эффективность и безопасность нимесулида при лечении ОФБ. Так, в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании [107] показана эффективность нимесулида при лечении миофасциальной ОФБ. Важное место занимает нимесулид в лечении боли при ВНЧР, головной боли [108–111].

Особое место занимает нимесулид в лечении ОФБ, связанной с нарушением дентоальвеолярных и сопутствующих структур. На сегодняшний день нимесулид можно назвать препаратом первого выбора из группы НПВП в стоматологической практике, о чем свидетельствует большое число зарубежных и отечественных исследований [112–135].

В ходе ретроспективного анализа [132] 519 амбулаторных карт пациентов с острым и хроническим пульпитом, хроническим генерализованным катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтизом были изучены структура и частота назначения системных НПВП. Наиболее назначаемым препаратом был нимесулид (34%), реже назначались ибупрофен (24%) и кетопрофен (16%).

Применение нимесулида, в т. ч. и упреждающее/превентивное, продемонстрировало эффективный послеоперационный контроль боли при операциях на пародонте, манипуляциях на периодонте, одонтогенных воспалительных заболеваниях, хирургических вмешательствах на третьих молярах [112, 116, 117, 119, 122, 123, 125–130]. После хирургического удаления третьих моляров нимесулид эффективно контролирует боль, отек и тонический спазм жевательной мускулатуры (тризм) [117, 122, 125, 127].

Назначение нимесулида повышает эффективность и безопасность эндодонтического лечения [133, 134].

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании [125] авторами проводилась оценка превентивного действия ацетаминофена, ибупрофена, кетопрофена, нимесулида или дексаметазона на послеоперационную боль и отек при хирургическом удалении ретенированных третьих моляров. На основании полученных результатов авторы сделали заключение, что в процессе принятия решения о превентивной анальгезии при хирургических вмешательствах на третьих молярах нимесулид следует рассматривать в каждом конкретном случае как препарат выбора.

В ряде сравнительных исследований с другими НПВП и анальгетиками было продемонстрировано: 1) лучший

превентивный эффект нимесулида по сравнению с ибупрофеном при операциях на пародонте [126]. Еще в одном двойном слепом рандомизированном исследовании у пациентов с умеренной и сильной болью после удаления ретенированных третьих моляров обезболивающий эффект нимесулида наступал быстрее (<15 мин) и был сильнее, по мнению пациентов, чем у ибупрофена [116]; 2) в двойном слепом исследовании противовоспалительная и обезболивающая эффективность нимесулида была выше, чем у напроксена, при послеоперационном лечении воспалительных осложнений в клинике челюстно-лицевой хирургии [114]; 3) отмечены более существенные улучшения в течение первого и второго дня лечения у пациентов с воспалительным процессом тканей зуба вследствие удаления зуба, корневым абсцессом, альвеолитом и пародонтизом, получавших нимесулид в сравнении с оксифенбутоном [112]; 4) отмечен одинаковый контроль над болью при сравнении нимесулида с мелоксикамом, но при этом нимесулид был более эффективен, чем мелоксикам, в контроле отека и тризма после удаления ретенированных нижних третьих моляров [117]; 5) наблюдался сходный превентивный обезболивающий эффект нимесулида с трамаолом хлоргидратом [119] во время операции на третьем моляре – с габапентином [120] при эндоскопической хирургии околоносовых пазух, с кеторолаком при одонтогенных воспалительных заболеваниях [130].

ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Ведение больных с ОФБ в условиях пандемии COVID-19 требует тщательного выбора оптимальной терапии с учетом имеющейся коморбидности и высокого риска лекарственных взаимодействий. В рамках рациональной фармакотерапии в реальной клинической практике вопросы коморбидности/мультиморбидности тесно переплетаются с вопросами лекарственной безопасности [136, 137].

Коморбидные пациенты являются наиболее уязвимой группой, у которой риск неблагоприятных исходов COVID-19 особенно высок [104].

Умеренная селективность нимесулида объясняет обнаруживаемые в клинических исследованиях невысокие риски дестабилизации артериального давления, возникновения сосудистых катастроф (острого инфаркта миокарда, инсульта), иных тромботических осложнений, что позволяет рассматривать применение нимесулида в качестве препарата выбора при коморбидной сердечно-сосудистой патологии, особенно в ситуациях, когда использование других НПВП ограничено из-за риска побочных эффектов и противопоказаний [138–140].

Невысокий риск осложнений со стороны органов ЖКТ связан с ЦОГ-2-селективностью нимесулида и эффектами, не связанными с ингибированием ЦОГ [141–143]. Так, одним из преимуществ при назначении нимесулида является его некислотное происхождение (в молекуле нимесулида карбоксильная группа заменена

сульфонанилидом), что обеспечивает дополнительное защитное действие на слизистую оболочку ЖКТ. Нейтральная кислотность нимесулида (рН около 6,5) затрудняет его проникновение в слизистые оболочки органов верхних отделов ЖКТ и существенно снижает риск их возможного поражения [144, 145]. Кроме этого, описано регулирующее влияние нимесулида на метаболизм простагландинов [59], что также является одним из факторов, обуславливающих его более выраженную гастробезопасность по сравнению с другими НПВП.

Риск гепатотоксических реакций при приеме нимесулида не превышает риска гепатотоксических реакций при использовании других НПВП, таких как ибупрофен и диклофенак. Так, за более чем 20-летний период применения нимесулида в России, который получили миллионы пациентов, в отечественной медицинской литературе не было зафиксировано ни одного случая опасных осложнений со стороны печени [141–143]. Напротив, в экспериментальном исследовании японских ученых было продемонстрировано, что нимесулид снижает инсулинорезистентность и подавляет развитие морфологических изменений, характерных для неалкогольной жировой болезни печени, связанных с ожирением [141–143, 146].

К дополнительным аргументам в сторону нимесулида относятся и невысокие риски межлекарственных взаимодействий, что обусловлено особенностями строения молекулы, не требующей участия в метаболизме ни гликопротеина Р, ни цитохрома CYP2C9, являющегося основным цитохромом метаболизма большинства НПВП [147].

Нимесулид характеризуется не только высокой эффективностью, но и высоким профилем безопасности

в отношении желудочно-кишечного тракта, почек и сердечно-сосудистой системы [140–143, 148–151].

Высокая эффективность и невысокая токсичность при использовании нимесулида обусловлены уникальными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, усиленными технологическими особенностями приготовления лекарственной формы препарата Найз® – 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки [141, 143].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя приведенные выше литературные данные, можно сделать вывод о повышении частоты различных вариантов ОФБ в период пандемии COVID-19, что обусловлено как самой инфекцией, вызываемой SARS-CoV-2, ее осложнениями, так и комплексом биопсихосоциальных факторов, непосредственно связанных с пандемией.

При лечении лицевой и орофациальной боли в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) можно выделить три аргумента в пользу выбора нимесулида (Найз®) из группы НПВП: 1. Вероятное коадьювантное действие нимесулида при лечении COVID-19. 2. Предшествующий пандемии COVID-19 позитивный опыт применения нимесулида в лечении лицевой и орофациальной боли. 3. Безопасность применения нимесулида у коморбидных пациентов, являющихся основной группой риска развития и тяжелого течения COVID-19.

Поступила / Received 23.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2022
Принята в печать / Accepted 14.09.2022

Список литературы / References

1. Международная классификация орофациальной боли, 1-е изд. (ICOP). Адаптированная русскоязычная версия. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(Прил.):1–82. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-005>. International Classification of Orofacial Pain, 1st ed. (ICOP). Official Russian translation. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(Suppl.):1–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-005> (Eng.: *Cephalalgia*. 2020;40(2):129–221. <https://doi.org/10.1177/0333102419893823>).
2. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошечин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
3. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Версия 15 от 22.02.2022 г. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)*. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf.
4. Casillas Santana M.A., Arreguin Cano J.A., Dib Kanán A., Dipp Velázquez F.A., Munguía P.D.C.S., Martínez Castañón G.A. et al. Should We Be Concerned about the Association of Diabetes Mellitus and Periodontal Disease in the Risk of Infection by SARS-CoV-2? A Systematic Review and Hypothesis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):493. <https://doi.org/10.3390/medicina57050493>.
5. Silvestre F.J., Márquez-Arrico C.F. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? *Front Pharmacol*. 2022;12:789681. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.789681>.
6. Jafer M.A., Hazazi M.A., Mashi M.H., Sumayli H.A., Mobarki Y.J.A., Sultan A. et al. COVID-19 and Periodontitis: A Reality to Live with. *J Contemp Dent Pract*. 2020;21(12):1398–1403. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893266/#affiliation-1>.
7. Campisi G., Bizzoca M.E., Lo Muzio L., COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head Face Med*. 2021;17(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13005-021-00267-1>.
8. Kusia A., Cichońska D., Tubaja M., Skorek A., Jereczek-Fossa B.A., Corrao G. et al. COVID-19 manifestation in the oral cavity – a narrative literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021;41(5):395–400. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N1584>.
9. Basso L., Chacun D., Sy K., Grosgeat B., Gritsch K. Periodontal Diseases and COVID-19: A Scoping Review. *Eur J Dent*. 2021;15(4):768–775. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729139>.
10. Grigoriadis A., Räisänen I.T., Pärnänen P., Tervahartiala T., Sorsa T., Sakellari D. Is There a Link between COVID-19 and Periodontal Disease? A Narrative Review. *Eur J Dent*. 2022;6(3):514–520. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740223>.
11. Brock M., Bahammam S., Sima C. The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. *Front Oral Health*. 2022;2:801815. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.801815>.

12. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2022;3(2):6–12. <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.2.00120>.
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Possible associations of periodontal pathology and new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical Review for General Practice*. 2022;3(2):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.2.00120>.
13. Qi X., Northridge M.E., Hu M., Wu B. Oral health conditions and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of the current evidence. *Aging Health Res*. 2022;2(1):100064. <https://doi.org/10.1016/j.ahr.2022.100064>.
14. Brandini D.A., Takamiya A.S., Thakkar P., Schaller S., Rahat R., Naqvi A.R. COVID-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? *Rev Med Virol*. 2021;31(6):e2226. <https://doi.org/10.1002/rmv.2226>.
15. Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14578. <https://doi.org/10.1111/dth.14578>.
16. Halboub E., Al-Maweri S.A., Alanazi R.H., Qaid N.M., Abdulrab S. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz Oral Res*. 2020;34:e124. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0124>.
17. Fakhruddin K.S., Samaranyake L.P., Buranawat B., Ngo H. Oro-facial mucocutaneous manifestations of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A systematic review. *PLoS ONE*. 2022;17(6):e0265531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265531>.
18. Gherlone E.F., Polizzi E., Tetè G., De Lorenzo R., Magnaghi C., Rovere Querini P., Ciceri F. Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19. *J Dent Res*. 2021;100(5):464–471. <https://doi.org/10.1177/0022034521997112>.
19. Dar-Odeh N., Bobamuratova D.T., Alnazzawi A., Babkair H., Jambi S., Abu-Hammad A., Abu-Hammad O. Jaw-related complications in COVID-19 patients: a systematic review. *Cranio*. 2022;1–8. <https://doi.org/10.1080/08869634.2022.2031438>.
20. Saccomanno S., Bernabei M., Scoppa F., Pirino A., Mastrapasqua R., Visco M.A. Coronavirus Lockdown as a Major Life Stressor: Does It Affect TMD Symptoms? *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8907. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238907>.
21. DE Caxias F.P., Athayde F.R.F., Januzzi M.S., Pinheiro L.V., Turcio K.H.L. Impact event and orofacial pain amid the COVID-19 pandemic in Brazil: a cross-sectional epidemiological study. *J Appl Oral Sci*. 2021;29:e20210122. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2021-0122>.
22. Machoň V., Levorová J., Beňo M., Foltán R. The Manifestations of COVID-19 Infection. Manifestations in Patients with Temporomandibular Joint Disorders. *Prague Med Rep*. 2022;123(2):95–100. <https://doi.org/10.14712/23362936.2022.10>.
23. Badrah M., Riad A., Kassem I., Boccuzzi M., Klugar M. Craniofacial pain in COVID-19 patients with diabetes mellitus: Clinical and laboratory description of 21 cases. *J Med Virol*. 2021;93(5):2616–2619. <https://doi.org/10.1002/jmv.26866>.
24. Asquini G., Bianchi A.E., Borromeo G., Locatelli M., Falla D. The impact of COVID-19-related distress on general health, oral behaviour, psychosocial features, disability and pain intensity in a cohort of Italian patients with temporomandibular disorders. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0245999. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245999>.
25. Saki M., Shadmanpour M., Najafi H. Are individuals with orofacial pain more prone to psychological distress during the COVID-19 pandemic? *Dent Med Probl*. 2021;58(1):17–25. <https://doi.org/10.17219/dmp/131683>.
26. Emodi-Perlman A., Eli I. One year into the COVID-19 pandemic – temporomandibular disorders and bruxism: What we have learned and what we can do to improve our manner of treatment. *Dent Med Probl*. 2021;58(2):215–218. <https://doi.org/10.17219/dmp/132896>.
27. Colonna A., Guarda-Nardini L., Ferrari M., Manfredini D. COVID-19 pandemic and the psyche, bruxism, temporomandibular disorders triangle. *Cranio*. 2021;1–6. <https://doi.org/10.1080/08869634.2021.1989768>.
28. Almeida-Leite C.M., Stuginski-Barbosa J., Conti P.C.R. How psychosocial and economic impacts of COVID-19 pandemic can interfere on bruxism and temporomandibular disorders? *J Appl Oral Sci*. 2020;28:e20200263. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-0263>.
29. Padre A., Mourão L.C. Correlation of COVID-19 With Stomatognathic System With Homeopathic Proposal for Adjunct Treatment to Increase Oral and General Health. *Altern Ther Health Med*. 2020;26(2 Suppl):112–116. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33245703>.
30. Emodi-Perlman A., Eli I., Smardz J., Uziel N., Wiekiewicz G., Gilon E. et al. Temporomandibular Disorders and Bruxism Outbreak as a Possible Factor of Orofacial Pain Worsening during the COVID-19 Pandemic-Concomitant Research in Two Countries. *J Clin Med*. 2020;9(10):3250. <https://doi.org/10.3390/jcm9103250>.
31. Peixoto K.O., Resende C.M.B.M., Almeida E.O., Almeida-Leite C.M., Conti P.C.R., Barbosa G.A.S., Barbosa J.S. Association of sleep quality and psychological aspects with reports of bruxism and TMD in Brazilian dentists during the COVID-19 pandemic. *J Appl Oral Sci*. 2021;29:e20201089. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-1089>.
32. Mehta R., Nagarkar N.M., Ksbs K.S., Ty S.S., Arora R.D., Aggarwal A. Facial Nerve Palsy in COVID-19-Associated Mucormycosis Patients: A Case Series. *Cureus*. 2021;13(11):e19208. <https://doi.org/10.7759/cureus.19208>.
33. Molaei H., Shojaeefar E., Nemati E., Khedmat L., Mojtahedi S.Y., Jonaidi Jafari N. et al. Iranian patients co-infected with COVID-19 and mucormycosis: the most common predisposing factor, clinical outcomes, laboratory markers and diagnosis, and drug therapies. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(8):600–613. <https://doi.org/10.1080/23744235.2022.2058604>.
34. Aranjani J.M., Manuel A., Razak H.I.A., Mathew S.T. COVID-19-associated mucormycosis: an evidence-based critical review of the emerging burden of infection during the second wave of the pandemic in India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(11):e0009921. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009921>.
35. Muthu V., Rudramurthy S.M., Chakrabarti A., Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia*. 2021;186(6):739–754. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00584-8>.
36. Hussain S., Riad A., Singh A., Klugarová J., Antony B., Banna H., Klugar M. Global Prevalence of COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): Living Systematic Review and Meta-Analysis. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(11):985. <https://doi.org/10.3390/jof7110985>.
37. Hoenigl M., Seidel D., Carvalho A., Rudramurthy S.M., Arastehfar A., Gangneux J.P. et al.; ECMM and ISHAM collaborators. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe*. 2022. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00237-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00237-8).
38. Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Пелих Е.В., Яшина Е.Ю., Родионова О.Н., Богомолова Т.С. и др. Мукормикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(3):255–262. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.3.255-262>.
39. Баранова И.Б., Яременко А.И., Зубарева А.А., Карпищенко С.А., Попова М.О., Курусь А.А. и др. Мукормикоз костей лицевого черепа, полости носа и околоносовых пазух у пациентов, перенесших COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(4):347–358. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.347-358>.
40. Баранова И.Б., Яременко А.И., Зубарева А.А., Карпищенко С.А., Попова М.О., Курусь А.А. et al. Mucormycosis of the bones of the facial skull, nasal cavity and paranasal sinuses in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(4):347–358. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.347-358>.
41. Кутцевалова О.Ю., Антоненко А.В., Крылов В.Б., Нифантьев Н.Э., Мирошниченко Д.И., Микутин А.В. COVID-19 ассоциированные инвазивные микозы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021;4(4):49–53. <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.4.49>.
42. Kutsevalova O.U., Antonets A.V., Krylov V.B., Nifantiev N.E., Miroshnichenko D.I., Mikutin A.V. COVID-19 associated invasive mycoses. *International Journal of Immunopathology, Allergy, Infectology*. 2021;4(4):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.4.49>.
43. Watanabe A., So M., Mitaka H., Ishisaka Y., Takagi H., Inokuchi R. et al. Clinical Features and Mortality of COVID-19-Associated Mucormycosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mycopathologia*. 2022;187(2–3):271–289. <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00627-8>.
44. Patel R., Jethva J., Bhagat P.R., Prajapati V., Thakkar H., Prajapati K. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis: An epidemiological study from a tertiary care referral center in Western India. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(4):1371–1375. https://doi.org/10.4103/ijo.2943_21.
45. Hussain S., Baxi H., Riad A., Klugarová J., Pokorná A., Slezáková S. et al. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): An Updated Evidence Mapping. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10340. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910340>.
46. Jain K., Surana A., Choudhary T.S., Vaidya S., Nandedkar S., Purohit M. Clinical and histology features as predictor of severity of mucormycosis in post-COVID-19 patients: An experience from a rural tertiary setting in Central India. *SAGE Open Med*. 2022;10:20503121221074785. <https://doi.org/10.1177/20503121221074785>.
47. Wasiq M., K R., Gn A. Coronavirus disease-associated mucormycosis (CAM): A case control study during the outbreak in India. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(4):11–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443518>.
48. Desai E.J., Pandya A., Upadhyay I., Patel T., Banerjee S., Jain V. Epidemiology, Clinical Features and Management of Rhino Orbital Mucormycosis

- in Post COVID 19 Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(1):103–107. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02807-2>.
47. Ramphul K., Verma R., Kumar N., Ramphul Y., Mejias S., Lohana P. Rising concerns of Mucormycosis (Zygomycosis) among COVID-19 patients; an analysis and review based on case reports in literature. *Acta Biomed.* 2021;92(4):e2021271. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i4.11787>.
 48. Gupta S., Ahuja P. Risk Factors for Procurement of Mucormycosis and its Manifestations Post COVID-19: a Single Arm Retrospective Unicentric Clinical Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;1–8. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02825-0>.
 49. Biadsee A., Biadsee A., Kassem F., Dagan O., Masarwa S., Ormianer Z. Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms-A Potential Pathway to Early Diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(4):722–728. <https://doi.org/10.1177/0194599820934380>.
 50. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruville D.E., Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>.
 51. Sampaio Rocha-Filho P.A., Voss L. Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. *Headache.* 2020;60(8):1797–1799. <https://doi.org/10.1111/head.13941>.
 52. Tolebeyan A.S., Zhang N., Cooper V., Kuruville D.E. Headache in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Narrative Review. *Headache.* 2020;60(10):2131–2138. <https://doi.org/10.1111/head.13980>.
 53. Exposto F.G., Castrillon E.E., Exposto C.R., Costa D.M.F., Gökhan M.A., Svensson P., Costa Y.M. Remote physical examination for temporomandibular disorders. *Pain.* 2022;163(5):936–942. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002455>.
 54. Ali S.A., El Ansari W. Patient-reported orofacial-dental pain severity and tele-triage decisions during COVID-19 pandemic: Does the severity of pain drive tele-triage decisions? *BMC Oral Health.* 2022;22(1):310. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02340-w>.
 55. Bavarian R., Pharr C.A., Handa S., Shaefer J., Keith D.A. The utility of telemedicine in orofacial pain: Guidelines for examination and a retrospective review at a hospital-based practice. *J Oral Rehabil.* 2022. <https://doi.org/10.1111/joor.13335>.
 56. Lee Y.H. Supportive Home Remedies for Orofacial Pain during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Their Value and Limitations. *Int J Dent.* 2022;2022:2005935. <https://doi.org/10.1155/2022/2005935>.
 57. Dar-Odeh N., Elsayed S., Babkair H., Abu-Hammad S., Althagafi N., Bahabri R. et al. What the dental practitioner needs to know about pharmacotherapeutic modalities of COVID-19 treatment: A review. *J Dent Sci.* 2021;16(3):806–816. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.11.007>.
 58. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A., Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med.* 2010;101(4):285–293. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030939>.
 59. Caiazza E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol.* 2019;848:105–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044>.
 60. Roberto G., Bartolini C., Rea F., Onder G., Vitale C., Trifirò G. et al. Italian Group for Appropriate Drug prescription in the Elderly (I-GrADE). NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebro/cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(5):637–643. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2411-y>.
 61. Rainsford K.D.; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1161–1170. <https://doi.org/10.1185/030079906X104849>.
 62. Елисеев М.С. Нимесулид: основные механизмы действия и безопасность. *PMJ.* 2008;16(24):1630–1632. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22934450>.
 63. Воробьева О.В. Нимесулид: фармакологические свойства и терапевтическая эффективность. *Эффективная фармакотерапия.* 2011;(38):20–24. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21674903>.
 64. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology.* 2006;14(3–4):120–137. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>.
 65. Цеденова Е.А., Костюченко М.В. Повреждение мягких тканей: подходы к лечению острого болевого синдрома. *Справочник поликлинического врача.* 2015;(6–8):49–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24391864>.
 66. Барскова В.Г. Значение для клинической практики свойств нимесулида, не связанных с подавлением циклооксигеназы-2. *Consilium Medicum.* 2009;(9):96–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20252475>.
 67. Barskova V.G. Relevance to clinical practice of nimesulide properties not associated with cyclooxygenase-2 inhibition. *Consilium Medicum.* 2009;(9):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20252475>.
 68. Kullich W.C., Niksic F., Klein G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: a pilot clinical study. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002;(128):24–29. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12166616>.
 69. Catarro M., Serrano J.L., Ramos S.S., Silvestre S., Almeida P. Nimesulide analogues: From anti-inflammatory to antitumor agents. *Bioorg Chem.* 2019;88:102966. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102966>.
 70. Ferreira R.G., Narvaez L.E.M., Espindola K.M.M., Rosario A.C.R.S., Lima W.G.N., Monteiro M.C. Can Nimesulide Nanoparticles Be a Therapeutic Strategy for the Inhibition of the KRAS/PDEN Signaling Pathway in Pancreatic Cancer? *Front Oncol.* 2021;11:594917. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.594917>.
 71. Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г. Современные представления о механизмах действия нимесулида. *Доктор.Ру.* 2020;19(4):18–22. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22>.
 72. Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г. Механизмы действия Нимесулида: Current Understanding. *Доктор.Ру.* 2020;19(4):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22>.
 73. Камчатнов П.Р., Радыш Б.В., Кутенев А.В., Казаков А.Ю. Возможность применения нимесулида (Найз) у больных с неспецифической болью в нижней части спины. *PMJ.* 2009;(20):1341–1344. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17957426>.
 74. Kamchatnov P.R., Radysh B.V., Kutenev A.V., Kazakov A.Yu. Nimesulide (Nise): new treatment options for patients with non-specific lower back pain. *RMI.* 2009;(20):1341–1344. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17957426>.
 75. Сизова Л.В., Багирова Г.Г., Чернышева Т.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности диклофенака и нимесулида у больных ранним ревматоидным артритом. *Клиническая медицина.* 2009;(10):63–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13215347>.
 76. Sizova L.V., Bagirova G.G., Chernysheva T.V. Comparative analysis of efficacy and safety of diclofenac to nimesulide in patients with early rheumatoid arthritis. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2009;(10):63–67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13215347>.
 77. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Патология мягких тканей области плечевого и тазобедренного суставов – диагностика и лечение. *Лечащий врач.* 2012;(1):76–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21526663>.
 78. Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimenko A.A. Soft tissue pathology of the shoulder and hip joints: diagnosis and treatment. *Lechaschi Vrach.* 2012;(1):76–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21526663>.
 79. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Периапаткулярная патология стопы: современные подходы к диагностике и лечению. *Consilium Medicum. Неврология.* 2012;(2):56–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20176147>.
 80. Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Periapatricular pathology of the foot: modern approaches to the diagnosis and treatment. *Consilium Medicum. Neurology.* 2012;(2):56–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20176147>.
 81. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Периапаткулярная патология плечевого сустава: диагностика и лечение. *Фарматека.* 2012;(10):31–34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18246006>.
 82. Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimenko A.A. Periapatricular pathology of the shoulder joint: diagnosis and treatment. *Farmateka.* 2012;(10):31–34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18246006>.
 83. Олюнин Ю.А. Боль в области шеи и плечевого сустава в практике ревматолога. *Современная ревматология.* 2012;6(3):32–36. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-743>.
 84. Olyunin Yu.A. Pain in the neck and shoulder joint in a rheumatologist's practice. *Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(3):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-743>.

78. Доронина О.Б., Доронин Б.М., Доронин В.Б. Боль в спине: применение нестероидных противовоспалительных препаратов (найз, кеторол). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):88–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-391>.
- Doronina O.B., Doronin B.M., Doronin V.B. Back pain: use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (Nise, Ketorol). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):88–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-391>.
79. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Найз в лечении хронических заболеваний суставов. *РМЖ*. 2012;(23):1177–1184. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18417704>.
- Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Igolkina E.V., Nasonov E.L. Nise: treatment of chronic joint diseases. *RMJ*. 2012;(23):1177–1184. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18417704>.
80. Самойлова Н.В., Загорюлько О.И., Гнездилов А.В., Медведева Л.А. Опыт клинического применения препарата Найз в комплексной терапии пациентов с болями в коленном суставе. *Фарматека*. 2013;(7):52–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19052303>.
- Samoilova N.V., Zagorulko O.I., Gnezdilov A.V., Medvedeva L.A. Clinical experience in using Nise in the combination therapy of patients with knee joint pain. *Farmateka*. 2013;(7):52–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19052303>.
81. Пихлак А.Э., Чурсинова И.И., Логачев В.А., Мутьева Н.А., Казбекова О.Н., Носовский А.М. Эффективность и переносимость препарата «Найз» в комплексном консервативном лечении гонартроза. *Российский медицинский журнал*. 2013;(6):26–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21218546>.
- Pikhak A.E., Chursinova I.I., Logachev V.A., Muteva N.A., Kazbekova O.N., Nosovskiy A.M. Efficacy and tolerability of the "Nise" in the complex conservative treatment of gonarthrosis. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2013;(6):26–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21218546>.
82. Пирогова О.А., Раскина Т.А., Летаева М.В. Боль – основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности ее купирования. *Современная ревматология*. 2013;7(3):53–57. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-273>.
- Pirogova O.A., Raskina T.A., Letaeva M.V. Pain is a major component of quality of life in patients with ankylosing spondylitis and the possibilities of its relief. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2013-273>.
83. Стародубцева И.А. Остеоартроз. Новые подходы к терапии. *Амбулаторная хирургия*. 2015;(3–4):66–71. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/23>.
- Starodubtseva I.A. Osteoarthritis: new approaches to therapy. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2015;(3–4):66–71. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/23>.
84. Башкова И.Б., Мадьянов И.В. Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в его лечении (в помощь врачу общей практики). *РМЖ*. 2016;(2):101–108. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26153555>.
- Bashkova I.B., Madyanov I.V. Ankylosing spondylitis: diagnostic aspects and importance of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment (in aid of a general practitioner). *RMJ*. 2016;(2):101–108. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26153555>.
85. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(17):12–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26010205>.
- Belyayeva I.B., Mazurov V.I. The efficacy and safety of nimesulide in the treatment of ankylosing spondylitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(17):12–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26010205>.
86. Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Герцог А.А. Лечение острой боли в общей врачебной практике. *Медицинский совет*. 2021;(10):42–50. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-42-50>.
- Vorobeva O.V., Morozova T.E., Gertsog A.A. Treatment of acute pain in general medical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(10):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-42-50>.
87. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? *Амбулаторная хирургия*. 2015;(1–2):61–67. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/11>.
- Karateyev A.E. Why do Russian physicians use nimesulide? *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2015;(1–2):61–67. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/11>.
88. Шень Н.П., Логвиненко В.В., Мухачева С.Ю. Нимесулид в лечении и профилактике болевого синдрома различного генеза. *Амбулаторная хирургия*. 2017;(3–4):75–81. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/93>.
- Shen N.P., Logvinenko V.V., Mukhacheva S.Yu. Nimesulid: treatment and prevention of pain syndrome of various origin. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2017;(3–4):75–81. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/93>.
89. Трухан Д.И., Дерговцов Е.Н. Выбор анальгетика при травматических повреждениях и воспалительных изменениях опорно-двигательного аппарата на амбулаторном этапе. *Амбулаторная хирургия*. 2017;(1–2):51–58. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/74>.
- Trukhan D.I., Degovtsov E.N. Choice analgesics in traumatic injuries and inflammatory changes in the locomotor apparatus at outpatient. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2017;(1–2):51–58. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/view/74>.
90. Kress H.G., Baltov A., Basiński A., Bergheda F., Castellsague J., Codreanu C. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):23–36. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1100986>.
91. Scalise M., Indiveri C. Repurposing Nimesulide, a Potent Inhibitor of the BOAT1 Subunit of the SARS-CoV-2 Receptor, as a Therapeutic Adjuvant of COVID-19. *SLAS Discov*. 2020;25(10):1171–1173. <https://doi.org/10.1177/2472555220934421>.
92. Cava C., Bertoli G., Castiglioni I. In Silico Discovery of Candidate Drugs against COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):404. <https://doi.org/10.3390/v12040404>.
93. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Лечение пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в период пандемии COVID-19. *Доктор.Ру*. 2022;21(4):36–42. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-4-36-42>.
- Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Management of Patients with Musculoskeletal Pain Syndrome during COVID-19 Pandemic. *Doktor.Ru*. 2022;21(4):36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-4-36-42>.
94. Елисеев М.С. Нимесулид: преимущества, перспективы применения во время эпидемии коронавирусной инфекции. *Доктор.Ру*. 2022;21(2):80–83. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-2-80-83>.
- Eliseev M.S. Nimesulide: Advantages, Perspective Use During the Coronavirus Pandemic. *Doktor.Ru*. 2022;21(2):80–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-2-80-83>.
95. Sanchez-Cerrillo I., Landete P., Aldave B., Sanchez-Alonso S., Sanchez-Azofra A., Marcos-Jimenez A. et al. Differential redistribution of activated monocyte and dendritic cell subsets to the lung associates with severity of COVID-19. *medRxiv*. 2020.05.13.20100925. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20100925>.
96. Shi Y., Zhou G., Li Q. Asynchronous actions of immune responses in COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):284–285. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00424-z>.
97. Sánchez-Cerrillo I., Landete P., Aldave B., Sánchez-Alonso S., Sánchez-Azofra A., Marcos-Jiménez A. et al. REINMUN-COVID and EDEPIMIC groups. COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD11c+ DCs and inflammatory transitional and nonclassical monocytes. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6290–6300. <https://doi.org/10.1172/JCI140335>.
98. Yang Z., Ji W., Li M., Qi Z., Huang R., Qu J. et al. Protective effect of nimesulide on acute lung injury in mice with severe acute pancreatitis. *Am J Transl Res*. 2019;11(9):6024–6031. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632570/#affiliation=1>.
99. Захватов А.Н., Беляев А.Н., Тарасова Т.В., Аванесов А.М., Захаркин И.А., Чекмаева А.А. Патогенетическая коррекция цитокинового дисбаланса при экспериментальном посттравматическом артрите. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018;(3):101–108. <https://doi.org/10.23648/umbj.2018.31.17221>.
- Zakhvatov A.N., Belyaev A.N., Tarasova T.V., Avanesov A.M., Zakharkin I.A., Chekmaeva A.A. Pathogenetic correction of cytokine disbalance in experimental posttraumatic arthritis. *Ulyanovsk Medical Biological Journal*. 2018;(3):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.23648/umbj.2018.31.17221>.
100. Tomo S., Saikiran G., Banerjee M., Paul S. Selenium to selenoproteins – role in COVID-19. *EXCLI J*. 2021;20:781–791. <https://doi.org/10.17179/excli2021-3530>.
101. Zheng S.X., Monithys-Mickalad A., Deby-Dupont G.P., Deby C.M., Maroulis A.P., Labasse A.H. et al. In vitro study of the antioxidant properties of nimesulide and 4-OH nimesulide: effects on HRP- and luminal dependent chemoluminescence produced by human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8(6):419–425. <https://doi.org/10.1053/joca.1999.0317>.
102. Turkler C., Onat T., Yildirim E., Kaplan S., Yazici G.N., Mammadov R., Sunar M. Can the negative effects of ketamine abuse on female genital organs be prevented by nimesulide? An experimental study. *Gen Physiol Biophys*. 2019;38(5):427–434. https://doi.org/10.4149/gpb_2019023.
103. Arslan A., Ozcicek A., Suleyman B., Coban T.A., Cimen F.K., Nalkiran H.S. et al. Effects of nimesulide on the small intestine mucositis induced by

- methotrexate in rats. *Exp Anim*. 2016;65(4):329–336. <https://doi.org/10.1538/expanim.15-0122>.
104. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
 105. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И., Першко А.М., Педь В.И., Сас Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;176(4):3–18. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18>.
Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Tkachenko E.I., Pershko A.M., Ped V.I., Sas I.E. et al. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4):3–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18>.
 106. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
 107. Dalewski B., Kamińska A., Szydlowski M., Kozak M., Sobolewska E. Comparison of Early Effectiveness of Three Different Intervention Methods in Patients with Chronic Orofacial Pain: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Pain Res Manag*. 2019;2019:7954291. <https://doi.org/10.1155/2019/7954291>.
 108. Ахмедов Э.Т. Оценка эффективности методов лечения хронических артритов височно-нижнечелюстного сустава. *Российский стоматологический журнал*. 2009;4(1):13–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12953075>.
Ahmedov E.T. Estimation of the effectiveness of methods to treat chronic temporomandibular joint arthritis. *Russian Journal of Dentistry*. 2009;4(1):13–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12953075>.
 109. Максимовская Л.Н., Фокина Н.М., Дудник Е.Н. К вопросу о купировании боли при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Трудный пациент*. 2012;5(1):18–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17883876>.
Maximovskaya L.N., Fokina N.M., Dudnik E.N. Relieving pain due to temporomandibular joint dysfunction. *Trudnyy Pacient*. 2012;5(1):18–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17883876>.
 110. Исайкин А.И., Смирнова Д.С. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. *РМЖ*. 2017;24(1):1750–1755. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoi_sindrom/Disfunkciya_visochno-nighechelyustnogo_sustava/?ysclid=18ip5kuo94525935563.
Isaikin A.I., Smirnova D.S. Temporomandibular joint disorder. *RMJ*. 2017;24(1):1750–1755. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoi_sindrom/Disfunkciya_visochno-nighechelyustnogo_sustava/?ysclid=18ip5kuo94525935563.
 111. Котова О.В. Пациент с болевым синдромом на приеме у невролога. *РМЖ*. 2016;13(13):830–833. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Patient_s_bolevym_sindromom_na_prieme_u_nevrologa/#ix-zz7fdZlYai.
Kotova O.V. A patient with pain at a reception at the neurologist. *RMJ*. 2016;13(13):830–833. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Patient_s_bolevym_sindromom_na_prieme_u_nevrologa/#ix-zz7fdZlYai.
 112. Pais J.M., Rosteiro F.M. Nimesulide in the short-term treatment of inflammatory process of dental tissues: a double-blind controlled trial against oxuphenbutazone. *J Int Med Res*. 1983;11(3):149–154. <https://doi.org/10.1177/030006058301100304>.
 113. Solimei G.E., Malan R., Viti M., Moniaci D., Re G., Mattei R et al. Nimesulide: multicenter clinical study for evaluation of its therapeutic effect in odontostomatology. *Minerva Stomatol*. 1989;38(2):221–226. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2651874>.
 114. Ferrari Parabita G., Zanetti U., Scalvini F., Rossi D., Scaricabarozzi I. A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs naproxen in maxillo-facial surgery. *Drugs*. 1993;46(1 Suppl.):171–173. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300461-00041>.
 115. Vardar S., Baylas H., Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2003;74(1):57–63. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.1.57>.
 116. Bocanegra M., Seijas A., González Yibirín M. Effectiveness and tolerability of once-daily nimesulide versus ibuprofen in pain management after surgical extraction of an impacted third molar: A 24-hour, double-blind, randomized, double-dummy, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2005;66(3):172–180. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2005.06.007>.
 117. De Menezes S.A., Cury P.R. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(6):580–584. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.03.012>.
 118. Sidelnikova L.F., Kolenko Y.H. Substantiation of usage of nonsteroidal antiinflammatory drugs on stages of treatment patients with periodontitis diseases. *Новини стоматології*. 2012;2(2):27–31. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22829327>.
 119. da Costa Araújo F.A., de Santana Santos T., de Moraes H.H.A., Laureano Filho J.R., de Oliveira e Silva E.D., de Holanda Vasconcellos, R.J. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(8):e346–349. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2012.01.018>.
 120. Kılıç E., Mızrak A., Göksu S., Cesur M. Preemptive analgesic efficacy of gabapentin and nimesulide in the functional endoscopic sinus surgery. *Agri*. 2014;26(2):73–81. <https://doi.org/10.5505/agri.2014.25582>.
 121. Мазур И.П., Ставская Д.М. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии. *Современная стоматология*. 2015;3(77):30–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24816495>.
Mazur I., Stavskaya D. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in periodontology. *Sovremennaya Stomatologiya*. 2015;3(77):30–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24816495>.
 122. Pouchain E.C., Costa F.W., Bezerra T.P., Soares E.C. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(7):876–884. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.10.026>.
 123. Barbalho J.C., Vasconcellos R.J., de Moraes H.H., Santos L.A., Almeida R.A., Rêbello H.L. et al. Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(2):236–242. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.011>.
 124. Беда В.И., Дорошенко Е.Н., Леоненко П.В., Кокоева Ю.В. Возможности применения нимесулида и треметамол декскетопрофена в превенции воспаления и боли в стоматологии. *Современная стоматология*. 2017;5(89):36–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32388865>.
Bida V., Doroshenko O., Leonenko P., Kokoieva Yu. Application possibilities of nimesulide and trametamol dexketoprofen in preventing inflammation and pain in dentistry. *Sovremennaya Stomatologiya*. 2017;5(89):36–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32388865>.
 125. Santos B.F.E., Costa F.O., Pinto Júnior A.A.C., Araújo A.V.A., Cyrino R.M., Cota L.O.M. Postoperative pain and edema control following different protocols of preemptive analgesia in the surgical removal of impacted third molars: A triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 2021;49(8):694–704. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2021.01.002>.
 126. Santos B.F.E., Costa F.O., Vasconcelos A.M.A., Cyrino R.M., Cota L.O.M. Preemptive effects of ibuprofen and nimesulide on postoperative pain control after open flap periodontal surgeries: A randomized placebo-controlled split-mouth clinical trial. *J Periodontol*. 2022;93(2):298–307. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0887>.
 127. Kasapoglu M.B., Cebi A.T. Randomized split-mouth study for evaluating the efficacy of nimesulide and nimesulide + Thiocolchicoside combination following impacted mandibular third molar surgery. *Niger J Clin Pract*. 2022;25(5):641–646. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_1623_21.
 128. Галанова Т.А., Моргунова В.М., Осипова Ю.Л. Новый подход к лечению обострения хронических одонтогенных очагов инфекции. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;1(1):111–114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10209114>.
Galanova T.A., Morgunova V.M., Osipova Ju. L. New approach to the treatment of exacerbations of chronic odontogenic foci of infection. *Saratov*

- Journal of Medical Scientific Research*. 2008;(1):111–114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=10209114>.
129. Галанова Т.А., Цепов Л.М., Николаев А.М. Алгоритм лечения хронического апикального периодонтита. *Эндодонтия Today*. 2009;(3):74–78. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12962475>. Galanova T.A., Tsepo L.M., Nikolaev A.I. The treatment of chronic apical periodontitis complications. *Endodontics Today*. 2009;(3):74–78. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12962475>.
 130. Сохов С.Т., Аксамит Л.А., Цветкова А.А., Воробьева Е.И. Лечение одонтогенных воспалительных заболеваний с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов нимесулид и кеторолака трометамин. *Российская стоматология*. 2010;(3):31–35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23341374>. Sokhov S.T., Aksamit L.A., Tsvetkova A.A., Vorobeva E.I. Treatment of odontogenic inflammatory diseases using non-steroidal anti-inflammatory agents, nimesulide and ketorolac tromethamine. *Russian Stomatology*. 2010;(3):31–35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23341374>.
 131. Костина И.Н. Терапия послеоперационной боли в амбулаторной практике стоматолога. *Проблемы стоматологии*. 2011;(2):27–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16324165>. Kostina I.N. Therapy of postoperative pain in ambulatory dental practice. *Actual Problems In Dentistry*. 2011;(2):27–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16324165>.
 132. Самигуллина Л.И. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторных назначений НПВС в терапевтической стоматологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;(2):62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17689149>. Samigullina L.I. Pharmacoepidemiological research of systemic NSAIDs assignment in out-patient therapeutic dentistry. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;(2):62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17689149>.
 133. Те Е.А., Киселева Е.А. Эффективное решение проблемы боли после эндодонтического лечения. *Эндодонтия Today*. 2013;(2):21–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20469361>. Te E.A., Kiseleva E.A. An effective solution to the problem of pain after endodontic treatment. *Endodontics Today*. 2013;(2):21–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20469361>.
 134. Те Е.А., Те И.А. Профилактика и лечение болевого симптома в эндодонтии. *Практическая медицина*. 2013;(4):92–93. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20377855>. Tye E.A., Tye I.A. Prevention and treatment of pain symptoms in endodontics. *Practical Medicine*. 2013;(4):92–93. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20377855>.
 135. Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р., Кавеева А.А. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности применения нимесулида в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения. *Уральский медицинский журнал*. 2016;(8):110–113. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27298603>. Samigullina L.I., Tamindarova R.R., Kaveeva A.A. Clinical and radiological evaluation of efficiency of nimesulide in patients with exacerbation of chronic periodontitis. *Ural Medical Journal*. 2016;(8):110–113. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27298603>.
 136. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму полиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;(2):10–18. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>. Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in internal medicine clinic through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2019;(2):10–18. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>.
 137. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму полиморбидности и лекарственной безопасности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2020;(2):29–39. <https://doi.org/10.47407/kr2020.1.2.00015>. Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in real clinical practice through the prism of multimorbidity and drug safety. *Clinical Review for General Practice*. (In Russ.) 2020;(2):29–39. <https://doi.org/10.47407/kr2020.1.2.00015>.
 138. Мазуров В.И., Побегай О.В., Мартынов И.В. Сравнительная оценка влияния нимесулида (Найза) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(4):485–491. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13103019>. Mazurov V.I., Pobegai O.V., Martynov I.V. Comparative evaluation of the effects of nimesulide (nise) and diklofenac on hemodynamic parameters in patients with osteoarthritis and hypertension. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2009;15(4):485–491. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13103019>.
 139. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. *ПМЖ*. 2009;17(21):1466–1471. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ocenka_chastoty_razvitiya_pobochnyh_effektov_pri_dlitelnom_ispolzovanii_nimesulida_v_realnoy_klinicheskoy_praktike/?ysclid=l8ip1u8u369307582. Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A., Ashirova T.B. Evaluation of the incidence of side effects of long-term nimesulide use in real-world clinical practice. *RMJ*. 2009;17(21):1466–1471. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ocenka_chastoty_razvitiya_pobochnyh_effektov_pri_dlitelnom_ispolzovanii_nimesulida_v_realnoy_klinicheskoy_praktike/?ysclid=l8ip1u8u369307582.
 140. Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и решения. *Доктор.Ру*. 2021;20(11):28–33. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-28-33>. Pakhomova I.G., Knorrning G.Yu. Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Cardiovascular Diseases: Problems and Solutions. *Doktor.Ru*. 2021;20(11):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-28-33>.
 141. Кнорринг Г.Ю. К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида. *Доктор.Ру*. 2019;8(163):54–58. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58>. Knorrning G.Yu. Gastroenterological Safety of Nimesulide. *Doktor.Ru*. (In Russ.) 2019;8(163):54–58. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58>.
 142. Чичасова Н.В., Лила А.М. Современные подходы к лечению острых и хронических болей у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата: фокус на безопасность фармакотерапии. *ПМЖ*. 2020;(9):65–70. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/27a/65-70.pdf>. Chichasova N.V., Lila A.M. Modern methods to the treatment of acute and chronic pain in patients with musculoskeletal disorders: the focus on the pharmacotherapy safety. *RMJ*. 2020;(9):65–70. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/27a/65-70.pdf>.
 143. Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта? *Доктор.Ру*. 2020;19(7):68–75. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75>. Pakhomova I.G., Knorrning G.Yu. Details of the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Comorbid Patients. Ways to Minimise the Risks of NSAID-induced GIT Complications. *Doktor.Ru*. 2020;19(7):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75>.
 144. Каратеев А.Е. Нимесулид: вопросы безопасности и возможность длительного применения. *Фарматека*. 2009;(4):17–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12861567>. Karateev A.E. Nimesulide: safety issues and the possibility of long-term use. *Farmateka*. 2009;(4):17–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12861567>.
 145. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. *Consilium Medicum*. 2014;(8):14–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21994295>. Trukhan D.I. Choice of a non-steroidal anti-inflammatory drug from positions of the prevention of NSAID-gastropathy and drug safety. *Consilium Medicum*. 2014;(8):14–19. (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=21994295>.
 146. Tsujimoto S., Kishina M., Koda M., Yamamoto Y., Tanaka K., Harada Y. et al. Nimesulide, a cyclooxygenase-2 selective inhibitor, suppresses obesity-related non-alcoholic fatty liver disease and hepatic insulin resistance through the regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Int J Mol Med*. 2016;38(3):721–728. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2674>.
 147. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200–1205. <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>.
 148. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения. *Consilium Medicum*. 2016;(2):100–103. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26007024>. Kotova O.V., Akarachkova E.S. Nimesulide: efficacy and safety. *Consilium Medicum*. 2016;(2):100–103. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26007024>.

149. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита. *Эффективная фармако-терапия*. 2016;(17):12–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26010205>.
Belyayeva I.B., Mazurov V.I. The efficacy and safety of nimesulide in the treatment of ankylosing spondylitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(17):12–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26010205>.
150. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Меньшикова Л.В. Эффективность и безопасность терапии НПВП: фокус на нимесулид. *Эффективная фармако-терапия*. 2020;(6):44–49. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-6-44-49>.
151. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде. *Эффективная фармако-терапия*. 2021;(7):40–46. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45652140>.
Belyayeva I.B., Mazurov V.I. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in comorbid patients with rheumatic diseases: emphasis on nimesulide. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;(7):40–46. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45652140>.

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Сулимов Анатолий Филиппович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; afsulimov@yandex.ru

Степанов Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; neuro2003@mail.ru

Трухан Лариса Юрьевна, к.м.н., врач-стоматолог, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; larissa_trukhan@mail.ru

Деговцов Евгений Николаевич, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; edego2001@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Chair of Polyclinic therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Anatoly F. Sulimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; afsulimov@yandex.ru

Igor N. Stepanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; neuro2003@mail.ru

Larissa Yu. Trukhan, Cand. Sci. (Med.), Dentist, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; larissa_trukhan@mail.ru

Evgeny N. Degovtsov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; edego2001@mail.ru

Клинико-психологические характеристики пациентов с мигренью

В.А. Головачева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoho.veronicka@gmail.com

А.А. Головачева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>, angelika.golovacheva@gmail.com

Е.А. Володарская², <https://orcid.org/0000-0001-9879-0036>, eavolod@gmail.com

М.А. Бахтадзе^{3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>, bmaksb@gmail.com

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Институт истории естествознания и техники имени С.И. Вавилова РАН; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 14

³ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Клиника восстановительной медицины «Качество жизни»; 109004, Россия, Москва, Большой Дровяной переулок, д. 14, стр. 3

Резюме

Введение. Понимание клинико-психологических характеристик пациентов с мигренью необходимо для разработки эффективного междисциплинарного лечения, включающего психологические методы. Личностные особенности пациентов с мигренью продолжают изучаться и обсуждаться. Актуально исследование индивидуально-психологических характеристик личности у пациентов с мигренью различной частоты.

Цель. Оценить клинико-психологические характеристики у пациентов с различной частотой мигрени.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов с мигренью, средний возраст $32,92 \pm 6,23$ года. В зависимости от частоты мигрени все участники исследования распределялись в 1 из 3 групп: 1-я группа – пациенты с редкой эпизодической мигренью; 2-я группа – пациенты с частой эпизодической мигренью; 3-я группа – пациенты с хронической мигренью. Со всеми пациентами проводилась беседа и тестирование.

Результаты и обсуждение. Достоверных различий между группами по средним показателям нейротизма, психотизма, экстраверсии, интроверсии не получено. В каждой группе у большинства пациентов была средняя выраженность нейротизма, а у всех остальных – ярко выраженный нейротизм; большинство пациентов были амбивалентны, т. е. имели черты и интроверта, и экстраверта, а остальные пациенты были чистыми экстравертами или чистыми интровертами. Ни у кого из пациентов не было ярко выраженного психотизма (склонности к неадекватным эмоциональным реакциям). В каждой группе преобладали пациенты с нормальным типом темперамента и темпераментами меланхолического спектра.

Заключение. При хронической и частой эпизодической мигрени чаще встречаются депрессивные и тревожные расстройства, чем при редкой эпизодической мигрени. Нейротизм, психотизм, экстраверсия/интроверсия встречаются вне зависимости от частоты приступов мигрени.

Ключевые слова: качество жизни, тревога, депрессия, нейротизм, темперамент, экстраверсия, интроверсия, психологические особенности, личностные характеристики

Для цитирования: Головачева В.А., Головачева А.А., Володарская Е.А., Бахтадзе М.А. Клинико-психологические характеристики пациентов с мигренью. *Медицинский совет.* 2022;16(21):78–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-78-87>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and psychological characteristics of migraine patients

Veronika A. Golovacheva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, xoho.veronicka@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2845-7323>, angelika.golovacheva@gmail.com

Elena A. Volodarskaya², <https://orcid.org/0000-0001-9879-0036>, eavolod@gmail.com

Maxim A. Bakhtadze^{3,4,5}, <https://orcid.org/0000-0001-9282-3319>, bmaksb@gmail.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Institute of the History of Natural History and Technology named after S.I. Vavilov, RAS; 14, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Restorative Medicine Clinic "Quality of Life"; 14, Bldg. 3, Bolshoi Drovyanoy Lane, Moscow, 109004, Russia

Abstract

Introduction. Understanding the clinical and psychological characteristics of migraine patients is essential for developing effective multidisciplinary treatment that includes psychological methods. The personality characteristics of migraine patients continue to be studied and discussed. The study of individual-psychological characteristics of personality in patients with migraine of different frequency is topical.

Aim. To assess clinical and psychological characteristics in patients with varying frequency of migraine.

Materials and Methods. Sixty migraine patients, mean age 32.92 ± 6.23 years, were included in the study. Depending on the frequency of migraine, all study participants were allocated to 1 of 3 groups: Group 1 – patients with rare episodic migraine; Group 2 – patients with frequent episodic migraine; Group 3 – patients with chronic migraine. All patients were interviewed and tested.

Results and discussion. There were no significant differences between the groups in terms of the mean values of neuroticism, psychoticism, extraversion or introversion. Most patients in each group were moderately neurotic and all others were highly neurotic; most patients were ambivalent, i.e., shared both introvert and extrovert personality traits, with the rest being either pure extrovert or pure introvert. None of the patients were psychotic (prone to inappropriate emotional reactions). In each group, patients with a normal temperament type and melancholic spectrum temperaments predominated.

Conclusion. Depressive and anxiety disorders are more common in chronic and frequent episodic migraine than in rare episodic migraine. Neuroticism, psychoticism and extraversion/introversion were found regardless of the frequency of migraine attacks.

Keywords: quality of life, anxiety, depression, neuroticism, temperament, extraversion, introversion, psychological characteristics, personality traits

For citation: Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Volodarskaya E.A., Bakhtadze M.A. Clinical and psychological characteristics of migraine patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-78-87>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень – это неврологическое заболевание, которое проявляется приступами интенсивной головной боли [1]. Распространенность мигрени среди населения различных стран составляет от 14 до 20% общей популяции [2, 3]. Во всем мире 1,1 млрд людей страдают мигренью [4]. С увеличением частоты приступов мигрени увеличивается ее социально-экономическое бремя [5]. Во всем мире среди заболеваний мигрень занимает 3-е место по числу дней с нетрудоспособностью. Экономические затраты на лечение мигрени высоки и схожи с экономическими затратами на лечение сердечно-сосудистых заболеваний [1].

По причинам возникновения мигрень гетерогенна [6]. В появлении и повторении приступов мигрени участвуют генетические, биологические и психологические факторы. Известно, что во многих случаях у человека с мигренью есть родственники, которые также имеют мигрень. Однако частота приступов мигрени у ближайших родственников может значительно отличаться. Это связано с тем, что кроме генетических и биологических факторов большое значение имеет психологическое состояние и образ жизни человека с мигренью [7]. До сих пор неясно, в каких именно взаимосвязях находятся мигрень и индивидуально-психологические черты личности. Определенные психологические черты predisполагают людей к возникновению и повторению приступов мигрени? Или мигрень как стрессовое событие и значимый дискомфорт для человека приводит к усилению выраженности каких-либо психологических черт личности? Эти вопросы изучаются. Пока нет единого мнения о психологических особенностях пациентов с мигренью и о влиянии данных особенностей на течение мигрени. Но взаимосвязь негативных эмоциональных

реакций, психических расстройств и мигрени признается всеми исследователями [6, 7].

Понимание не только клинических, но и психологических характеристик пациентов с мигренью практически значимо. Данное понимание может стать основой для разработки междисциплинарных терапевтических программ, включающих психологические методы лечения. Научно обоснованное создание подобных программ весьма перспективно, т. к. поиск эффективных методов терапии мигрени продолжается [5].

В связи с вышеперечисленным, было проведено исследование по выявлению и сравнению клинко-психологических характеристик пациентов с различной частотой мигрени.

Цель – оценить клинко-психологические характеристики у пациентов с различной частотой мигрени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова». В исследование включались пациенты, которые соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям невключения. Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- возраст от 18 до 65 лет включительно;
- мужской или женский пол;
- диагноз мигрени без ауры;
- пациент находится на амбулаторном или стационарном лечении в Клинике нервных болезней имени А.Я. Кожевникова.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- возраст пациента меньше 18 лет или больше 65 лет;
- беременность или кормление грудью;
- наличие соматического, неврологического или эндокринного заболевания, которое превосходит мигрень по своей выраженности;
- наличие тяжелого инфекционного заболевания;
- наличие тяжелого психического заболевания, требующего госпитализации или наблюдения в психоневрологическом диспансере.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- желание самого пациента прекратить участие в исследовании на любом этапе исследования;
- развитие у пациента заболевания, требующего госпитализации;
- диагностирование у пациента заболевания, которое превосходит по своей выраженности и тяжести мигрень;
- беременность, кормление грудью;
- обоснованное решение самого исследователя исключить пациента из исследования.

Все пациенты были консультированы неврологом, клиническим психологом. Диагноз мигрени устанавливался на основании общепринятого подхода к диагностике мигрени: соответствие диагностическим критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра, исключение вторичной головной боли [1, 8]. Со всеми пациентами проводилась беседа и тестирование. В ходе беседы выяснялись социально-демографические и клинко-психологические характеристики пациентов. Тестирование проводилось с помощью неврологических и психологических методик. Блок неврологических методик включал числовую рейтинговую шкалу для оценки интенсивности боли [9], шкалу оценки влияния мигрени на повседневную активность для определения степени дезадаптации вследствие мигрени [10]. Блок психологических методик включал личностный опросник Айзенка EPQ для оценки индивидуально-психологических черт – нейротизма, психотизма, экстра- и интроверсии [11], шкалу личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина для оценки личностной и ситуативной тревоги [12], шкалу депрессии центра эпидемиологических исследований для оценки наличия и выраженности симптомов депрессии [13].

В зависимости от частоты мигрени (количества дней с мигренью за месяц) все участники исследования распределялись в 1 из 3 групп:

- 1-я группа – пациенты с редкой эпизодической мигренью, у которых наблюдается до 7 дней с мигренью в месяц;
- 2-я группа – пациенты с частой эпизодической мигренью, у которых наблюдается от 8 до 14 дней с мигренью в месяц;
- 3-я группа – пациенты с хронической мигренью, у которых наблюдается 15 и более дней в месяц с головной болью, при этом не менее 8 дней головная боль соответствует приступам мигрени.

Выбранные критерии частоты мигрени – редкая эпизодическая, частая эпизодическая, хроническая – соответствовали данным Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [8] и принятой научной терминологии [14]. В каждую группу отбиралось одинако-

вое количество мужчин и женщин. В исследование было включено 60 участников. В каждую из 3 групп было включено по 20 пациентов. В каждой группе было по 10 мужчин и 10 женщин.

Статистический анализ данных. Данные, полученные в результате беседы и тестирования, кодировались и включались в таблицу Excel. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 12 (STAT SOFT USA). Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по критерию Холмогорова – Смирнова d и по критерию Кси квадрат χ^2 . Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению. Для достоверности различий между группами рассчитывали критерий Стьюдента t . Различия считали достоверными при величине критерия значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст 60 пациентов, включенных в исследование, составил $32,92 \pm 6,23$ года. Значения среднего возраста пациентов в 1-й, 2-й и 3-й группах достоверно ($p < 0,05$) не различались и составили $31,5 \pm 6,7$; $33,8 \pm 6,1$ и $33,6 \pm 5,9$ года соответственно. В табл. 1 представлены социально-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование.

В общей выборке большинство пациентов работало или училось с полной занятостью ($n = 35$, 58,3%). Во 2-й и 3-й группах половина пациентов работали или учились с полной занятостью. Меньше всего пациентов не работали и не учились в 1-й группе: 10% в сравнении с 35% из группы 2 и 20% из группы 3.

● **Таблица 1.** Социально-демографические характеристики пациентов с различной частотой мигрени

● **Table 1.** Socio-demographic characteristics of patients with different frequency of migraine

Параметры	Общая выборка, n (%)	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	3-я группа, n (%)
Семейное положение				
Не замужем/холост и нет постоянного партнера	11 (18,2)	5 (25)	4 (20)	2 (10)
Не замужем/холост и есть постоянный партнер	25 (41,7)	10 (50)	8 (40)	7 (35)
В браке	16 (26,7)	3 (15)	6 (30)	7 (35)
Разведен/разведена и есть постоянный партнер	7 (11,7)	2 (10)	1 (5)	4 (20)
Разведен/разведена и нет постоянного партнера	1 (1,7)	0	1 (5)	0
Социальный статус				
Работает или учится, полная занятость	35 (58,3)	15 (75)	10 (50)	10 (50)
Работает или учится, неполная занятость	12 (20)	3 (15%)	3 (1)	6 (30)
Не работает и не учится	13 (21,7)	2 (10%)	7 (35%)	4 (20)

По семейному положению в общей выборке большинство ($n = 25, 41,7\%$) были холостыми или не замужем, но при этом имели постоянного партнера, а 1/4 пациентов состояли в браке. В общей выборке меньшая часть пациентов были одиноки, т.е. холосты/не замужем или разведены и при этом без постоянного партнера: 11 (18,2%) и 1 (1,7%) соответственно. В каждой группе наблюдались схожие тенденции. В 1-й группе половина пациентов были холостыми/не замужем и имели постоянного партнера, а 3 (15%) состояли в браке. В группе 2 и 3 – 1/3 пациентов состояли в браке, а более 1/3 имели постоянного партнера. В 3-й группе в два раза больше пациентов после развода ($n = 4, 20\%$), чем в группе 1 и 2 ($n = 2, 10\%$ в каждой группе).

Закономерно, что группы достоверно различались по частоте мигрени и головной боли. По интенсивности боли, оцениваемой по числовой рейтинговой шкале, группы достоверно не различались между собой ($p > 0,05$). Важно отметить, что 1-я и 3-я группы достоверно различались по длительности мигрени (количества месяцев от дебюта мигрени как заболевания вообще) – $t = -2,54$, $p = 0,02$: в группе 3 длительность мигрени была больше, что, вероятно, свидетельствует о необходимости наличия более длительного существования мигрени и длительного воздействия факторов хронизации мигрени. Влияние мигрени на повседневную активность было достоверно больше во 2-й группе, чем в 1-й группе ($p < 0,05$), а в 3-й группе достоверно больше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$) (табл. 2).

По результатам шкалы оценки влияния мигрени на повседневную активность определялась степень снижения активности из-за мигрени. По возрастанию тяжести влияния мигрени выделялось 5 степеней снижения активности из-за мигрени:

- I – отсутствие или минимальное снижение повседневной активности,
- II – незначительное снижение повседневной активности,

- III – умеренное снижение повседневной активности,
- IVA – тяжелая степень снижения,
- IVB – крайне тяжелая степень снижения.

В 1-й группе большинство пациентов ($n = 13, 65\%$) имели I степень. Во 2-й группе преобладала II степень влияния мигрени на повседневную активность ($n = 11, 55\%$). В 3-й группе у всех пациентов была самая тяжелая степень влияния мигрени на повседневную активность – IVA или IVB (рис. 1).

Результаты по методике «Шкала депрессии центра эпидемиологических исследований» в общей выборке пациентов распределились следующим образом: у 22 (36,7%) пациентов депрессия отсутствовала, у 25 (41,7%) была легкая депрессия, у 8 (13,3%) – умеренная депрессия, у 5 (8,3%) – тяжелая депрессия (рис. 2).

В 1-й группе у преобладающего большинства ($n = 18, 90\%$) депрессия отсутствовала; во 2-й группе у большинства ($n = 14, 70\%$) была легкая депрессия; в 3-й группе почти у половины ($n = 9, 45\%$) определялась легкая депрессия, а почти у 1/3 пациентов – умеренная депрессия (рис. 3).

По результатам шкалы тревоги Спилбергера – Ханина в общей выборке пациентов с мигренью у большинства (73%, $n = 44$) была высокая ситуативная тревожность, у 1/4 пациентов (25%, $n = 15$) – умеренная ситуативная тревожность и только у 2% ($n = 1$) пациентов – низкая ситуативная тревожность. Личностная тревожность в общей выборке пациентов с мигренью распределилась похожим образом: у большинства (57%, $n = 34$) – высокая, у 40% ($n = 24$) – умеренная и только у 3% ($n = 2$) – низкая (рис. 4).

В 1-й группе у большинства пациентов была умеренная ситуативная тревожность (60%, $n = 12$) и умеренная личностная тревожность (80%, $n = 16$). Во 2-й группе у большинства была высокая ситуативная тревожность (90%, $n = 18$) и высокая личностная тревожность (70%, $n = 14$). В 3-й группе почти у всех была высокая ситуативная тревожность (95%, $n = 19$) и высокая личностная тревожность (90%, $n = 18$) (рис. 5).

● Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с различной частотой мигрени

● Table 2. Clinical characteristics of patients with different frequency of migraine

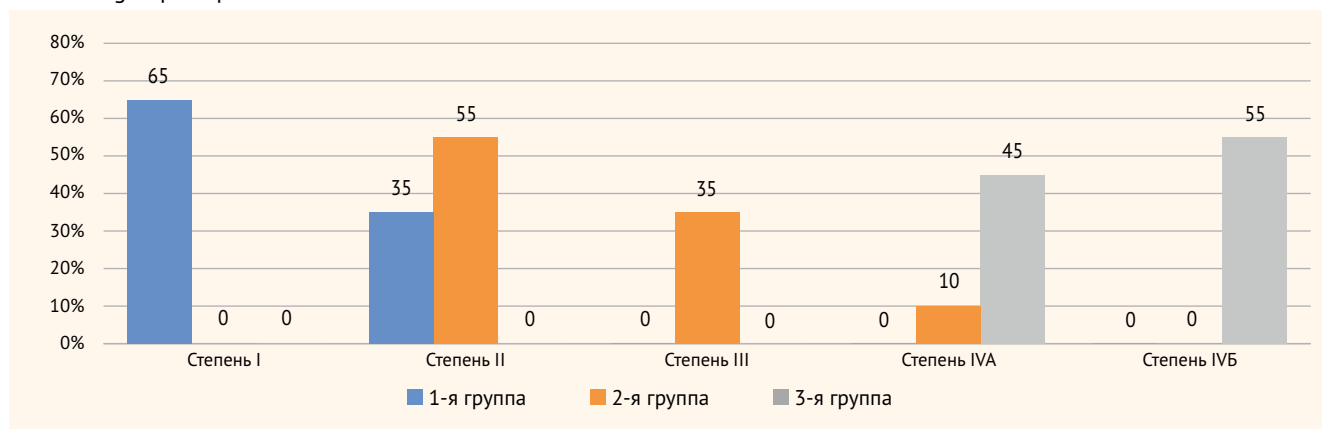
Группы	Параметр				
	Интенсивность боли при мигрени (баллы по ЧРШ)	Частота мигрени (дней в мес.)	Частота головной боли (дней в мес.)	Длительность мигрени (мес.)	Влияние мигрени на повседневную активность по ШОА (баллы)
1-я ($M \pm SD$)	$9,1 \pm 0,8$	$3,9 \pm 1,3$	$5,6 \pm 1,6$	$137,4 \pm 78,3$	$5,4 \pm 2,1$
2-я ($M \pm SD$)	$9,2 \pm 0,7$	$9,3 \pm 1,3$	$12,2 \pm 4,7$	$138,1 \pm 50,5$	$12,2 \pm 5,8$
3-я ($M \pm SD$)	$9,1 \pm 0,6$	$11,4 \pm 2,1$	$28,5 \pm 2,3$	$203,1 \pm 85,2$	$66,9 \pm 41,7$
Сравнение групп 1 и 2 (t, p)	$t = -0,22$	$t = -13,52$	$t = -5,64$	$t = -0,06$	$t = -4,89$
	$p = 0,83$	$p = 0,00^*$	$p < 0,0001^*$	$p = 0,95$	$p < 0,0001^*$
Сравнение групп 1 и 3 (t, p)	$t = 0,23$	$t = -13,9$	$t = -36,31$	$t = -2,54$	$t = -6,59$
	$p = 0,82$	$p = 0,00^*$	$p = 0,00^*$	$p = 0,02^*$	$p = 0,00^*$
Сравнение групп 2 и 3 (t, p)	$t = 0,47$	$t = -4$	$t = -14,05$	$t = -2,9$	$t = -5,81$
	$p = 0,64$	$p = 0,0003^*$	$p = 0,00^*$	$p = 0,006^*$	$p < 0,0001^*$

Примечание. ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ШОА – шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность; t – критерий Стьюдента; p – уровень достоверности;

* межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$).

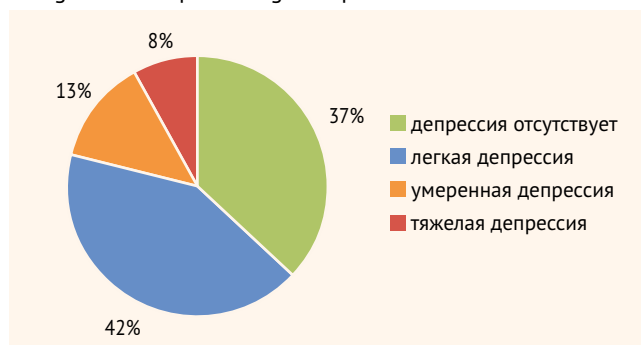
● **Рисунок 1.** Распределение степеней влияния мигрени на повседневную активность по шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность в 3 группах пациентов

● **Figure 1.** Distribution of the degree of migraine impact on daily activities according to the migraine impact on daily activities scale in 3 groups of patients



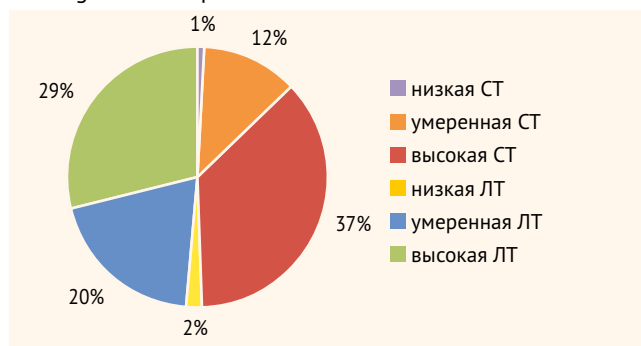
● **Рисунок 2.** Распределение выраженности депрессии по шкале депрессии центра эпидемиологических исследований в общей выборке пациентов с мигренью

● **Figure 2.** Distribution of depression severity according to the Centre for Epidemiological Studies Depression Scale in a general sample of migraine patients



● **Рисунок 4.** Распределение выраженности ситуативной и личностной тревожности по шкале тревоги Спилбергера – Ханина в общей выборке

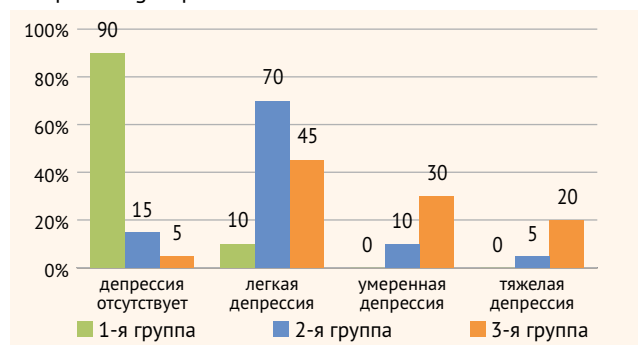
● **Figure 4.** Distribution of situational and personality anxiety severity on the Spielberger-Hanin anxiety scale in the general sample



При сравнении показателей по методикам «Шкала личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина» и «Шкала депрессии центра эпидемиологических исследований» были выявлены достоверные различия между всеми группами по нескольким показателям. Во 2-й группе ситуативная тревога, личностная тревога и депрессия были достоверно больше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

● **Рисунок 3.** Распределение выраженности депрессии по шкале депрессии центра эпидемиологических исследований в 3 группах пациентов

● **Figure 3.** Distribution of depression severity according to the Centre for Epidemiological Studies Depression Scale in 3 patient groups

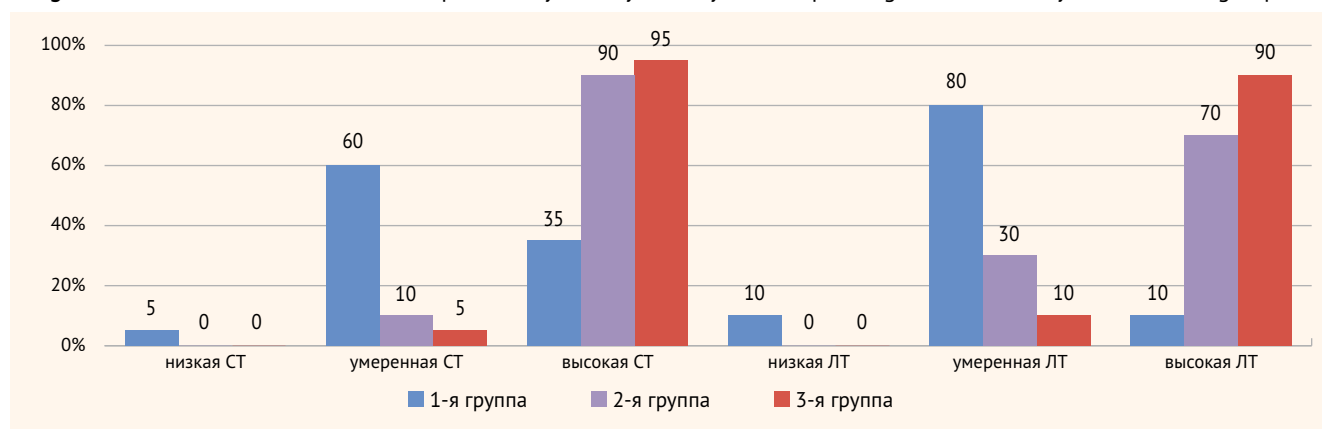


В 3-й группе все перечисленные показатели были так же достоверно больше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Группа 3 достоверно превосходила 2-ю группу по значениям личностной тревоги и депрессии ($p < 0,05$), а по значениям ситуативной тревоги 2-я и 3-я группы достоверно не различались ($p > 0,05$) (табл. 3).

По методике «Личностный опросник Айзенка ЕРQ» проводилась оценка таких индивидуально-психологических черт, как нейротизм, психотизм, экстра- и интроверсия. В общей выборке и в каждой группе у большинства пациентов была средняя выраженность нейротизма, а у всех остальных – ярко выраженный нейротизм. Ни один из пациентов не соответствовал категории «эмоциональная стабильность», у всех пациентов был нейротизм разной степени выраженности. Как в общей выборке, так и в каждой группе большинство пациентов были амбивалентны, т. е. имели черты и интроверта, и экстраверта, а остальные пациенты были чистыми экстравертами или чистыми интровертами. Так, в общей выборке 37 (61,7%) пациентов были амбивалентны, 11 (18,3%) – чистые интроверты, 12 (20%) – чистые экстраверты. В каждой группе было схожее с общей выборкой распределение пациентов по данным чертам личности. В общей

● **Рисунок 5.** Распределение выраженности ситуативной и личностной тревожности по шкале тревоги Спилбергера – Ханина в 3 группах

● **Figure 5.** Distribution of situational and personality anxiety severity on the Spielberger-Hanin anxiety scale in the 3 groups



● **Таблица 3.** Межгрупповые сравнения по тревоге и депрессии

● **Table 3.** Cross-group comparisons on anxiety and depression

Группы	Параметры		
	Ситуативная тревога по ШТСХ	Личностная тревога по ШТСХ	Депрессия по ШДЦЭИ
1-я (M ± SD)	42,4 ± 6,6	37,6 ± 5,6	10,9 ± 4,0
2-я (M ± SD)	54,6 ± 7,4	48,4 ± 6,2	21,8 ± 5,0
3-я (M ± SD)	57,1 ± 7,1	53,3 ± 6,2	26,2 ± 5,2
Сравнение групп 1 и 2 (t, p)	t = -5,52	t = -5,8	t = -7,8
	p < 0,0001*	p < 0,0001*	p = 0,00*
Сравнение групп 1 и 3 (t, p)	t = -6,85	t = -8,42	t = -10,5
	p = 0,00*	p = 0,00*	p = 0,00*
Сравнение групп 2 и 3 (t, p)	t = -1,11	t = -2,51	t = -2,8
	p = 0,27	p = 0,016*	p = 0,009*

Примечание. ШТСХ – шкала личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина; ШДЦЭИ – шкала депрессии центра эпидемиологических исследований; t – критерий Стьюдента; p – уровень достоверности; * межгрупповые различия достоверны (p < 0,05).

выборке у преобладающего большинства (n = 49, 81,7%) пациентов отсутствовал психотизм, а у остальных была склонность к неадекватной эмоциональной реакции. Ни у кого из пациентов не было ярко выраженного психотизма (склонности к неадекватным эмоциональным реакциям). В 1-й группе абсолютно у всех пациентов отсутствовал психотизм. Во 2-й и 3-й группах психотизм отсутствовал у большинства – у 14 (70%) и 15 (75%) соответственно. По категории опросника «Ложь» получены данные о том, что все пациенты, включенные в исследование, давали достоверные ответы на вопросы (табл. 4).

Достоверных различий между группами по средним показателям нейротизма, психотизма, экстраверсии, интроверсии не получено (табл. 5).

На основании результатов, полученных по методике «Личностный опросник Айзенка EPQ», были определены типы темперамента по Г.В. Суходольскому для опросника Г. Айзенка, где кроме четырех «чистых» темпераментов есть четыре «промежуточных» темперамента. В общей выборке часто встречается нормальный тип темперамента – 25 (41,7%) пациентов. Следует отметить, что в общей выборке суммарно встречается много пациентов с темпераментом меланхолического спектра: меланхолик – 6 (10%), меланхолично-холерический тип – 9 (15%), флегматико-меланхолический тип – 10 (16,7%) пациентов. Холериков – только 3 (5%) пациента (рис. 6).

● **Таблица 4.** Распределение выраженности нейротизма, психотизма, экстра- и интроверсии по методике «Личностный опросник Айзенка EPQ» в общей выборке и в 3 группах пациентов с различной частотой мигрени

● **Table 4.** Distribution of neuroticism, psychoticism, extraversion and introversion according to the Eysenck Personality Questionnaire EPQ in the general sample and in three groups of patients with different migraine frequencies

Параметры	Общая выборка, n (%)	1-я группа, n (%)	2-я группа, n (%)	3-я группа, n (%)
Нейротизм				
Эмоциональная устойчивость	0	0	0	0
Средняя выраженность	42 (70)	17 (85)	14 (70)	14 (70)
Ярко выраженный	18 (30)	3 (15)	6 (30)	6 (30)
Экстраверсия/интроверсия				
Чистый интроверт	11 (18,3)	3 (15)	4 (20)	4 (20)
Амбивалентность	37 (61,7)	12 (60)	13 (65)	12 (60)
Чистый экстраверт	12 (20)	5 (25%)	3 (15)	4 (20)
Психотизм				
Отсутствует	49 (81,7)	20 (100)	14 (70)	15 (75)
Есть склонность к эмоциональной неадекватности	11 (18,3)	0	6 (30%)	5 (25%)
Есть	0	0	0	0
Ложь в ответах				
Достоверные ответы	60 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Недостоверные ответы	0	0	0	0

та – 25 (41,7%) пациентов. Следует отметить, что в общей выборке суммарно встречается много пациентов с темпераментом меланхолического спектра: меланхолик – 6 (10%), меланхолично-холерический тип – 9 (15%), флегматико-меланхолический тип – 10 (16,7%) пациентов. Холериков – только 3 (5%) пациента (рис. 6).

В 1-й группе выявлено 50% (n = 10) пациентов с нормальным типом темперамента, по 15% (n = 3) –

● **Таблица 5.** Межгрупповые сравнения по индивидуально-психологическим чертам личности, выявленным по методике «Личностный опросник Айзенка EPQ»

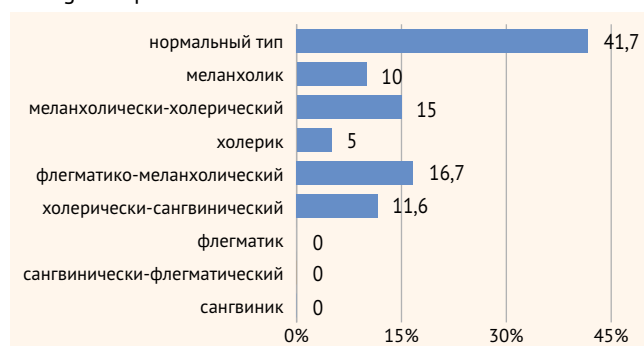
● **Table 5.** Cross-group comparisons on personality traits as revealed by the Eysenck Personality Questionnaire EPQ

Группы	Параметры		
	Нейротизм	Экстраверсия/интроверсия	Психотизм
1-я (M ± SD)	13,6 ± 2,9	10,2 ± 3,8	4,6 ± 2,1
2-я (M ± SD)	16,2 ± 5,1	10,3 ± 3,9	4,4 ± 1,7
3-я (M ± SD)	15,8 ± 4,0	9,9 ± 4,1	4,3 ± 1,9
Сравнение групп 1 и 2 (t, p)	t = -1,99	t = -0,04	t = 0,41
	p = 0,053	p = 0,97	p = 0,69
Сравнение групп 1 и 3 (t, p)	t = -2	t = 0,28	t = 0,47
	p = 0,052	p = 0,78	p = 0,64
Сравнение групп 2 и 3 (t, p)	t = 0,28	t = 0,31	t = 0,09
	p = 0,78	p = 0,76	p = 0,93

Примечание. t – Критерий Стьюдента; p – критерий достоверности различий; *межгрупповые различия достоверны (p < 0,05).

● **Рисунок 6.** Распределение типов темперамента по методике «Личностный опросник Айзенка EPQ» (типология в интерпретации Г.В. Суходольского) в общей выборке пациентов с мигренью

● **Figure 6.** Distribution of temperament types according to the Eysenck Personality Questionnaire EPQ (typology as interpreted by G.V. Sukhodolsky) in a general sample of migraine patients



меланхолично-холерических типов и флегматико-меланхолических типов, 20% (n = 4) пациентов с холерически-сангвиническим типом. Во 2-й группе так же преобладали пациенты с нормальным типом (40%, n = 8) и пациенты с разными меланхолическими типами: меланхолик – 15% (n = 3), меланхолично-холерический тип – 15% (n = 3), флегматико-меланхолический тип – 15% (n = 3). Только во 2-й группе выявлено небольшое количество холериков – 15% (n = 3). В 3-й группе пациентов с нормальным типом выявлено меньше, чем в других группах (35%, n = 7). В 3-й группе так же преобладали пациенты с меланхолическими типами темперамента: тип меланхолик – 15% (n = 3), меланхолично-холерический тип – 15% (n = 3), флегматико-меланхолический тип – 20% (n = 4). В 3-й группе, так же как и во 2-й группе, выявлено небольшое количество пациентов с холерически-сангвиническим типом – 15% (n = 3) (рис. 7).

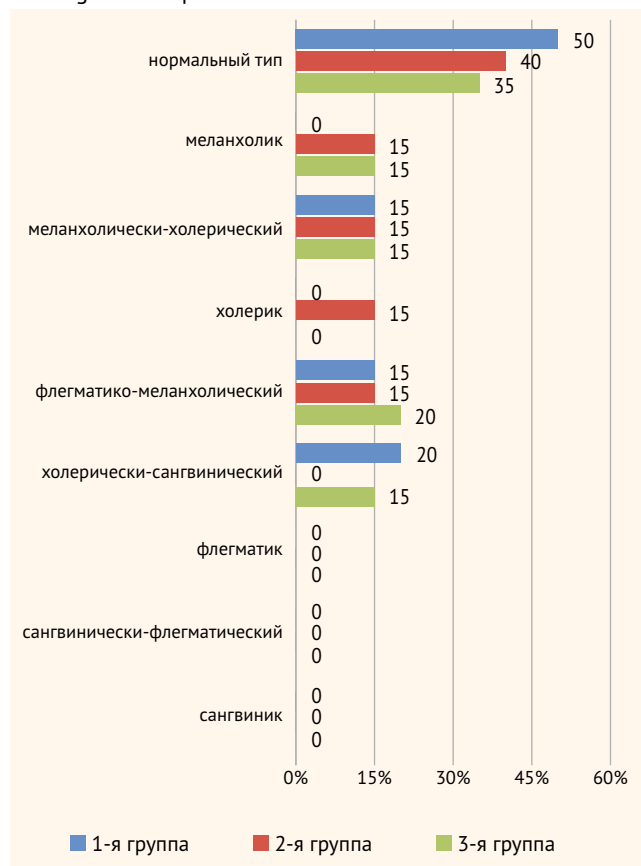
ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует клинические, социальные и психологические характеристики пациентов с мигренью различной частоты. Пациенты с различной частотой мигрени достоверно не отличались по интенсивности мигрени. Но в 3-й группе средняя длительность мигрени (как заболевания) была достоверно больше, чем в других группах, при том что средний возраст пациентов между группами достоверно не отличался. Возможно, это связано с тем, что у взрослых пациентов с хронической мигренью дебют мигрени возникает в более раннем детском возрасте, чем у их ровесников – взрослых пациентов с эпизодической мигренью. Данное положение согласуется с работами других авторов [5, 6].

По шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность между группами были выявлены существенные отличия. Полученные результаты показывают, что редкая эпизодическая мигрень оказывает незначительное влияние на качество жизни пациентов или вообще не оказывает. Частая эпизодическая мигрень уже более выражено снижает качество жизни, а при хронической мигрени в 100% случаев пациенты имеют очень сильное

● **Рисунок 7.** Распределение типов темперамента по методике «Личностный опросник Айзенка EPQ» (типология в интерпретации Г.В. Суходольского) в 3 группах пациентов с различной частотой мигрени

● **Figure 7.** Distribution of temperament types according to the Eysenck Personality Questionnaire EPQ (typology as interpreted by G.V. Sukhodolsky) in 3 groups of patients with different migraine frequencies



снижение качества жизни из-за головной боли. Полученные клинические характеристики согласуются с заключениями авторов предшествующих исследований, а также подтверждают тяжесть влияния частых приступов мигрени на повседневную жизнь пациентов [15, 16].

При всех представленных формах мигрени большинство пациентов имеют высшее образование, экономический статус не ниже среднего, состоят в отношениях с партнером, работают или учатся с полной занятостью. Полученные данные свидетельствуют о том, что большинство пациентов с различной частотой мигрени стараются быть активными в социальной, профессиональной и личной жизни. Как можно объяснить активный образ жизни пациентов при выраженном влиянии мигрени на их повседневную жизнь? Авторы предшествующих исследований сообщали, что для пациентов с мигренью характерны перфекционизм и «неумение говорить нет другим людям» [15]. Данные личностные характеристики пациентов могут объяснять их активность в повседневной жизни.

В представленном исследовании пациенты с различной частотой мигрени достоверно различаются по выраженности тревоги (личностной, ситуативной) и депрессии. У пациентов с хронической мигренью – высокие уровни ситуативной и личностной тревоги, депрессии. При частой эпизодической мигрени уровни тревоги и депрессии выше, чем при редкой эпизодической мигрени, но ниже, чем при хронической мигрени. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований: при хронической мигрени уровень тревоги и симптомы депрессии выше, чем при эпизодической мигрени [7, 17, 18]. Повышенная тревога, тревожное расстройство, симптомы депрессии, клинически выраженная депрессия – факторы хронизации мигрени [7, 15]. Результаты настоящего и предшествующих исследований подтверждают целесообразность оценки тревоги и депрессии у всех пациентов с мигренью, обратившихся за медицинской и/или психологической помощью.

Существуют предположения, что некоторые личностные черты могут предрасполагать к развитию определенных соматических болезней: гастритов, стенокардий, головных болей, дерматитов и других. Возникает вопрос: существуют ли определенные психологические черты личности, которые предрасполагают к развитию мигрени, к учащению мигрени? На сегодняшний день обсуждается целесообразность выделения понятия «мигренозная личность» [7, 19]. В связи с тем что не все авторы разделяют мнение о наличии психологических особенностей у людей с мигренью, то и не все авторы признают такой термин. Однако изучение понятия «мигренозная личность» весьма интересно с научной и практической точки зрения. Авторы предшествующих исследований считают, что для такой личности характерны повышенная возбудимость, эмоциональная лабильность, высокий уровень притязаний, обидчивость, совестливость, особая чувствительность к стрессовым ситуациям, низкая стрессоустойчивость, нетерпимость к чужим ошибкам [7, 19–23]. Проводятся исследования по таким индивидуально-личностным характеристикам, как нейротизм, темперамент, экстраверсия/интроверсия [7]. Интересен тот

факт, что в настоящем исследовании группы не различались между собой по таким личностным характеристикам, как нейротизм, психотизм, экстраверсия, интроверсия, оцениваемым по методике «Личностный опросник Айзенка EPQ».

Нейротизм – это индивидуально-психологическая черта личности, которая проявляется эмоциональной неустойчивостью. Люди с нейротизмом не могут контролировать свои эмоциональные реакции. Описаны три основных компонента нейротизма: реактивность, незащищенность, эмоциональность [7]. В настоящем исследовании у большинства пациентов, вне зависимости от частоты мигрени, был выявлен умеренно выраженный нейротизм, у остальных пациентов – ярко выраженный нейротизм и ни у кого не было эмоциональной стабильности. Авторы ранее проведенных исследований также продемонстрировали, что среди людей с мигренью чаще, чем среди людей без мигрени, встречается такая личностная характеристика, как нейротизм [7, 24]. Также было показано, что люди с мигренью имеют склонность к чрезмерным эмоциональным реакциям в ответ на происходящие события [23]. Интересен тот факт, что у всех пациентов с редкой эпизодической мигренью не было признаков психотизма, а у пациентов с частой эпизодической и хронической мигренью в четверти случаев была склонность к неадекватным эмоциональным реакциям. Необходимо проведение дальнейших исследований, которые помогут определить связь между психотизмом и риском хронизации мигрени.

Экстраверсия/интроверсия – черта личности, характеризующая тип межличностного взаимодействия [7]. Экстраверты ориентированы в своих проявлениях вовне (на окружающих людей), а интроверты ориентированы – вовнутрь (на себя). В настоящем исследовании среди пациентов с мигренью различной частоты преобладали амбивалентные по экстраверсии и интроверсии, что не противоречит данным ранее опубликованных исследований. По результатам метаанализа, опубликованного в 2019 г., для людей с мигренью характерен высокий уровень нейротизма и низкий уровень экстраверсии [24]. Также установлено, что нейротизм связан с риском развития депрессии у людей с мигренью и влияет на тяжесть развития. Авторы подчеркивают, что выявленные связи имеют практическое значение: раннее определение личностных черт позволяет оценить риск развития мигрень-ассоциированных психопатологических симптомов. В сравнительном исследовании, включавшем 60 пациентов, было показано, что люди с мигренью имеют достоверно более высокие показатели по уровню нейротизма и интроверсии (по данным Миннесотского многоаспектного личностного опросника), чем здоровые люди без мигрени [22].

В настоящем исследовании преобладали пациенты с «нормальным» типом темперамента и темпераментами меланхолического спектра. По типам темперамента у пациентов с мигренью проведено лишь небольшое количество исследований. Однако данные предшествующих публикаций и настоящего исследования согласуются в том, что у пациентов с мигренью преобладают меланхолические черты [25].

Выявленные ранее и в настоящем исследовании личностные характеристики пациентов с мигренью – нейротизм, меланхолический темперамент, экстраверсия/интроверсия – лежат в основе стилей реагирования пациентов на различные негативные жизненные ситуации. Такие личностные характеристики, как выраженный нейротизм, преобладание меланхолических черт темперамента, могут способствовать неадаптивным стратегиям преодоления стрессовых ситуаций, развитию невротических реакций и неврозов, и как результат в дальнейшем – хронизации мигрени [7, 23]. Известно, что психофармакотерапия корректирует психические симптомы (депрессию, тревогу, агитацию, навязчивость, бред, галлюцинации), но не личностные характеристики пациента. На личность можно воздействовать только с помощью психотерапии [26, 27]. Тот факт, что пациенты с мигренью имеют личностные особенности, которые предрасполагают к тревоге, депрессии и хронизации мигрени, позволяет предложить гипотезу об эффективности психотерапии у пациентов с хронической мигренью. Еще один важный аспект, подтверждающий важность выявления, изучения и коррекции личностных характеристик, – это взаимосвязь мигрени и личностных расстройств [7, 28]. При сравнении людей с мигренью, имеющих пограничные личностные расстройства, с людьми с мигренью, не имеющими пограничных личностных расстройств, были выявлены достоверные различия [29]. Среди людей с мигренью и пограничными личностными расстройствами течение мигрени тяжелее, больше резистентных случаев к фармакотерапии. Наличие пограничных личностных расстройств

при мигрени было ассоциировано с женским полом, высокими показателями нетрудоспособности из-за мигрени, злоупотреблением обезболивающих препаратов, депрессией и низкой эффективностью фармакотерапии для мигрени. На сегодняшний день гипотеза об эффективности психотерапии при хронической мигрени находится в стадии изучения: проведены исследования, но не в достаточном количестве, чтобы сделать достоверные выводы о роли психотерапии при хронической мигрени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования подтверждают, что пациенты с различной частотой мигрени достоверно не отличаются по таким личностным характеристикам, как нейротизм, психотизм, экстраверсия/интроверсия. Среди пациентов с мигренью нет эмоционально устойчивых, определяется нейротизм средней выраженности и ярко выраженный, преобладают амбивалентные по экстраверсии и интроверсии, с «нормальным» темпераментом и темпераментом меланхолического спектра. Люди с различной частотой мигрени достоверно различаются по выраженности тревоги (личностной, ситуативной) и депрессии. Для людей с хронической мигренью характерны самые высокие уровни тревоги и наибольшая выраженность симптомов депрессии.



Поступила / Received 07.10.2022
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2022
Принята в печать / Accepted 31.10.2022

Список литературы / References

1. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р., Парфенов В.А., Екушева Е.В., Азимова Ю.Э. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4–14. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
2. Filatova E.G., Osipova V.V., Tabeeva G.R., Parfenov V.A., Ekusheva E.V., Azimova Yu.E. et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-4-14>.
3. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373–381. <https://doi.org/10.1177/0333102412438977>.
4. Sacco S., Lampl C., Maassen van den Brink A., Caponnetto V., Braschinsky M., Ducros A. et al. Burden and Attitude to Resistant and Refractory (BARR) Study Group. Burden and attitude to resistant and refractory migraine: a survey from the European Headache Federation with the endorsement of the European Migraine & Headache Alliance. *J Headache Pain*. 2021;22(1):39. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01252-4>.
5. Safiri S., Pourfathi H., Eagan A., Mansournia M.A., Khodayari M.T., Sullman M.J.M. et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*. 2022;163(2):e293–e309. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002275>.
6. Agostoni E.C., Barbanti P., Calabresi P., Colombo B., Cortelli P., Frediani F. et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain*. 2019;20(1):92. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1038-4>.
7. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):174–182. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0).
8. Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1528–1532. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201247>.
9. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Parfenov V.A. Chronic migraine treatment: multidisciplinary approach. Case report. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2021;93(12):1528–1532. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201247>.
10. Olesen J., Bolay H., Charles A., Evers S., First M., Hershey A. et al. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
11. Modarresi S., Lukacs M.J., Ghodrati M., Salim S., MacDermid J.C., Walton D.M. A Systematic Review and Synthesis of Psychometric Properties of the Numeric Pain Rating Scale and the Visual Analog Scale for Use in People With Neck Pain. *Clin J Pain*. 2021;38(2):132–148. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000999>.
12. Stewart W.F., Lipton R.B., Dowson A.J., Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl. 1):S20–28. https://doi.org/10.1212/wnl.56.suppl_1.s20.
13. Wei Y., Li H., Wang H., Zhang S., Sun Y. Psychological Status of Volunteers in a Phase I Clinical Trial Assessed by Symptom Checklist 90 (SCL-90) and Eysenck Personality Questionnaire (EPQ). *Disord Sci Monit*. 2018;24(4):4968–4973. <https://doi.org/10.12659/MSM.909524>.
14. Bados A., Gómez-Benito J., Balaguer G. The state-trait anxiety inventory, trait version: does it really measure anxiety? *J Pers Assess*. 2010;92(6):560–567. <https://doi.org/10.1080/00223891.2010.513295>.
15. Henry S.K., Grant M.M., Cropsey K.L. Determining the optimal clinical cutoff on the CES-D for depression in a community corrections sample. *J Affect Disord*. 2018;234(2):270–275. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.071>.
16. Silberstein S.D., Stauffer V.L., Day K.A., Lipsius S., Wilson M.C. Galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by high versus low frequency of migraine headaches in phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2). *J Headache Pain*. 2019;20(1):75. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1024-x>.
17. Katsarava Z., Buse D.C., Manack A.N., Lipton R.B. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):86–92. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0233-z>.
18. Burch R.C., Buse D.C., Lipton R.B. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631–649. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.001>.
19. Buse D.C., Reed M.L., Fanning K.M., Bostic R., Dodick D.W., Schwedt T.J. et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):23. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1084-y>.
20. Peres M.F.P., Mercante J.P.P., Tobo P.R., Kamei H., Bigal M.E. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *J Headache Pain*. 2017;18(1):37. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0742-1>.

19. Davis R.E., Smitherman T.A., Baskin S.M. Personality traits, personality disorders, and migraine: a review. *Neurol Sci.* 2013;34(1):S7–10. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1379-8>.
20. Mongini F., Fassino S., Rota E., Deregibus A., Levi M., Monticone D., Abbate-Daga G. The temperament and character inventory in women with migraine. *J Headache Pain.* 2005;6(4):247–249. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0198-6>.
21. Hamed V., Ameri V., Azamameri A. Comparison of Anxiety, Depression, Stress and Anger in Migraine, Diabetic and Cardiac Patients and Healthy People. *Procedia – Social and Behavioral Sciences.* 2013;(84):1885–1888. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2013.07.053>.
22. Huber D., Henrich G. Personality traits and stress sensitivity in migraine patients. *Behav Med.* 2003;29(1):4–13. <https://doi.org/10.1080/08964280309596169>.
23. Hedborg K., Anderberg U.M., Muhr C. Stress in migraine: personality-dependent vulnerability, life events, and gender are of significance. *Ups J Med Sci.* 2011;116(3):187–199. <https://doi.org/10.3109/03009734.2011.573883>.
24. Garramone F., Baiano C., Russo A., D'Iorio A., Tedeschi G., Trojano L., Santangelo G. Personality profile and depression in migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2020;41(3):543–554. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04174-x>.
25. Schäfer M.L. Typus melancholicus as a personality characteristic of migraine patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1994;243(6):328–339. <https://doi.org/10.1007/BF02195727>.
26. Caspar F. Studying Effects and Process in Psychotherapy for Personality Disorders. *Psychopathology.* 2018;51(2):141–148. <https://doi.org/10.1159/000487895>.
27. Paris J., Black D.W. Psychotherapy for personality disorders is underfunded. *Ann Clin Psychiatry.* 2021;33(4):217–218. <https://doi.org/10.12788/acp.0043>.
28. Green M.W., Muskin P.R. *The neuropsychiatry of headache.* UK: Cambridge University Press, 2013; 181 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139206952.013>.
29. Rothrock J., Lopez I., Zweifler R., Andress-Rothrock D., Drinkard R., Walters N. Borderline personality disorder and migraine. *Headache.* 2007;47(1):22–26. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00649.x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Головачева В.А.

Концепция и дизайн исследования – Головачева В.А., Володарская Е.А.

Написание текста – Головачева В.А.

Сбор и обработка материала – Головачева В.А., Головачева А.А.

Обзор литературы – Головачева В.А., Головачева А.А.

Перевод на английский язык – Головачева В.А., Головачева А.А., Володарская Е.А., Бахтадзе М.А.

Анализ материала – Головачева В.А., Головачева А.А., Володарская Е.А., Бахтадзе М.А.

Статистическая обработка – Бахтадзе М.А., Головачева В.А.

Редактирование – Головачева В.А., Головачева А.А., Володарская Е.А., Бахтадзе М.А.

Утверждение окончательного варианта статьи – Головачева В.А., Головачева А.А., Володарская Е.А., Бахтадзе М.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika A. Golovacheva

Study concept and design – Veronika A. Golovacheva, Elena A. Volodarskaya

Text development – Veronika A. Golovacheva

Collection and processing of material – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva

Literature review – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva

Translation into English – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva, Elena A. Volodarskaya, Maxim A. Bakhtadze

Material analysis – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva, Elena A. Volodarskaya, Maxim A. Bakhtadze

Statistical processing – Maxim A. Bakhtadze, Veronika A. Golovacheva

Editing – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva, Elena A. Volodarskaya, Maxim A. Bakhtadze

Approval of the final version of the article – Veronika A. Golovacheva, Anzhelika A. Golovacheva, Elena A. Volodarskaya, Maxim A. Bakhtadze

Информация об авторах:

Головачева Вероника Александровна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:veronicka@gmail.com)

Головачева Анжелика Александровна, клинический ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; angelika.golovacheva@gmail.com

Володарская Елена Александровна, д.п.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела науковедения, Институт истории естествознания и техники имени С.И. Вавилова РАН; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 14; eavolod@gmail.com

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 лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-невролог, врач мануальной терапии, Клиника восстановительной медицины «Качество жизни»; 109004, Россия, Москва, Большой Дровяной переулок, д. 14, стр. 3; bmaksb@gmail.com

Information about the authors:

Veronika A. Golovacheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; xoxo.veronicka@gmail.com

Anzhelika A. Golovacheva, Clinical Resident of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; angelika.golovacheva@gmail.com

Elena A. Volodarskaya, Dr. Sci. (Ped.), Associate Professor, Lead Researcher of the Department of Scientific Studies, Institute of the History of Natural History and Technology named after S.I. Vavilov, RAS; 14, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; eavolod@gmail.com

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; Neurologist, Manual Therapist, Restorative Medicine Clinic "Quality of Life"; 14, Bldg. 3, Bolshoi Drovyanoy Lane, Moscow, 109004, Russia; bmaksb@gmail.com

Постковидный синдром: в фокусе психоневрологические нарушения

А.В. Васильева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>, annavdoc@yahoo.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Пандемия новой коронавирусной инфекции с 2020 г. охватила весь мир, миллионы людей переболели COVID-19, что определяет актуальность изучения состояния здоровья пациентов после окончания острого периода инфекции. Имеющиеся данные о предыдущих эпидемиях коронавируса указывают, что их влияние на нервную систему может иметь длительный характер с развитием неврологических и психических нарушений. Специалисты разных стран с самого начала пандемии столкнулись с тем, что у выздоровевших после новой коронавирусной инфекции пациентов с отрицательными результатами анализов отмечались характерные расстройства с резидуальными респираторными и гастроэнтерологическими проявлениями, а также психоневрологическими симптомами, представленными астеническими, когнитивными, диссомническими и аффективными проявлениями, изменением вкусовых предпочтений и anosmией. При этом отсутствовала корреляция между тяжестью перенесенной инфекции и набором симптомов в период реконвалесценции. В разных странах стали появляться различные термины: пролонгированный, длительный, хронический ковид. Ведущие мировые медицинские исследовательские центры внесли свой вклад в анализ проблемы. За последние 2 года накоплена большая база международных исследований, в том числе когортных и анализ электронных баз историй болезни состояния здоровья лиц, перенесших COVID-19. ВОЗ представила рабочее определение постковидного синдрома, в структуре которого значимое место занимают психоневрологические симптомы: астения, тревожно-депрессивные, когнитивные нарушения, инсомния. Актуальным остается вопрос оказания помощи лицам с постковидным синдромом (ПКС), наиболее оптимальным представляется сочетание фармакотерапии и психосоциальных интервенций. Тофизопам как препарат с выраженной противотревожной, вторичной прокогнитивной и антиастенической активностью может быть рекомендован для лечения психоневрологических проявлений ПКС.

Ключевые слова: постковидный синдром, длинный ковид, тревожные расстройства, вегетативные расстройства, астения, мобильные приложения, невросканер, тофизопам

Для цитирования: Васильева А.В. Постковидный синдром: в фокусе психоневрологические нарушения. *Медицинский совет.* 2022;16(21):88–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-88-94>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Post-covid syndrome: psychoneurological disorders in focus

Anna V. Vasileva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>, annavdoc@yahoo.com

¹ Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The outbreak of the novel coronavirus infection pandemic has spread all over the world millions of people have been recovered from it that makes necessary the research of their health status after the acute infection phase. The accumulated data about previous coronavirus epidemics showed their prolonged impact on the nervous system with the manifestation of mental and neurological symptoms. Specialists from different countries from the beginning of the pandemic have revealed typical symptoms in patients recovered from coronavirus infection with negative tests still complained on residual respiratory, gastroenterological and psychoneurological symptoms that manifested with asthenic, cognitive, dysomnic and affective disorders, anosmia and changes in taste preferences. No correlation between infection severity and symptoms set in the convalescence period has been found. Different countries have been used different terms to describe it like prolonged, long, chronic covid. The leading medical centers have made their impact in this problem analysis. During the two recent years a big international research base, including the data from electronic medical histories has been accumulated concerning COVID 19 convalescents health status. WHO has presented the postcovid 19 syndrome work definition, in its structure psychoneurological symptoms such as asthenia, anxiety-depressive and cognitive disorders, insomnia play an important role. The healthcare provision for the patients with postcovid syndrome remains the issue needed further elaboration, the most promising treatment plan seems the combination of pharmacotherapy with psychosocial interventions. Tofizopam as a drug with anxiolytic, secondary precognitive and anasthenic effects can be recommended for the postcovid syndrome psychoneurological symptoms.

Keywords: postcovid syndrome, long covid, anxiety disorders, vegetative disorders, asthenia, mobile application, neuroscanner, tofizopam

For citation: Vasileva A.V. Post-covid syndrome: psychoneurological disorders in focus. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(21):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-88-94>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции практически исчезла из информационного пространства, покинув первые полосы журналов и газет, но остается по-прежнему актуальной проблемой здравоохранения, требующей совершенствования методов диагностики и лечения. За последние 3 года миллионы людей переболели, а некоторые неоднократно COVID-19, несколько миллионов человек умерли. Медицинским сообществом активно изучается вопрос влияния нового вируса на манифестацию, течение и прогноз других заболеваний, в первую очередь легочную, сердечно-сосудистую и неврологическую патологию. Уже в 2020 г. в одном из наиболее высокорейтинговых журналов *The Lancet* был опубликован систематический обзор и метаанализ результатов англоязычных исследований, опубликованных в базах данных MEDLINE, Embase, PsycINFO, medRxiv, bioRxiv, PsyArXiv, в которых были представлены психиатрические и нейропсихиатрические нарушения у лиц с подозрением или лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией разных типов (SARS coronavirus, MERS coronavirus или SARS coronavirus-2). До пандемии новой коронавирусной инфекции в 2020 г. коронавирусы стали причиной 2 других значимых вспышек респираторных инфекций: в 2002 г. был зафиксирован тяжелый острый респираторный синдром (SARS), а затем в 2012 г. человечество столкнулось с ближневосточным респираторным синдромом (MERS). Все эти 3 варианта были проанализированы относительно влияния на психоневрологический статус пациентов. Из исследования были исключены нарушения, обусловленные влиянием психологических факторов, таких как социальная изоляция, смерть близких. 1 963 исследования и 87 препринтов были проанализированы, из которых только 65 опубликованных работ и 7 препринтов были отобраны для дальнейшего анализа. Общее количество случаев коронавирусной инфекции составило 3 559, были отобраны данные из Китая, Гонконга, Южной Кореи, Канады, Саудовской Аравии, Франции, Японии, Сингапура, Великобритании и США, катмнестический период составил от 2 мес. до 12 лет. Выявив распространенность тяжести психических расстройств в соответствии с классификациями МКБ-10, DSM-IV, или Китайской классификацией психических расстройств, а также оценив расстройства при помощи психометрических шкал и анализа качества жизни и рабочей занятости, ученые сделали вывод, что, в случае если течение COVID-19 будет схожим с предыдущими коронавирусными инфекциями, большинство

людей выздоровеют без последствий для психического здоровья. При этом отметили, что SARS-CoV-2 может довольно часто вызывать делирий в острой фазе инфекции, специалисты должны быть внимательны в отношении возможных тревожно-депрессивных, астенических расстройств, посттравматического стрессового расстройства и редких нейропсихиатрических синдромов в отдаленном периоде [1].

ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫДЕЛЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА В САМОСТОЯТЕЛЬНУЮ НОЗОЛОГИЮ

В американском проекте оценки глобального бремени последствий COVID-19, оценивающим частоту симптомов у лиц, перенесших инфекцию, по всему миру с использованием анализа литературы и исследований в реальном мире было показано, что наиболее часто страдает центральная нервная система – более чем в 30% случаев. Среди клинических проявлений были выделены головные боли, астения, нарушения вкуса и обоняния, когнитивные нарушения, а также рост инсультов и судорожных припадков [2].

Проведенный китайскими учеными метаанализ 4 478 пациентов с COVID-19 из 16 когортных исследований выявил астению как наиболее частое последствие перенесенной инфекции, встречающуюся в 47% случаев. Для тех, кто перенес заболевание в тяжелой форме, основными проблемами были нарушения функции легких и суставные боли [3].

Специалисты разных стран с самого начала пандемии столкнулись с тем, что у выздоровевших после новой коронавирусной инфекции пациентов с отрицательными результатами анализов отмечались характерные расстройства с резидуальными респираторными и гастроэнтерологическими проявлениями, а также психоневрологическими симптомами, представленными астеническими, когнитивными, диссомническими и аффективными проявлениями, изменением вкусовых предпочтений и anosmией. При этом отсутствовала корреляция между тяжестью перенесенной инфекции и набором симптомов в период реконвалесценции.

В разных странах стали появляться различные термины: пролонгированный, длительный, хронический ковид. Ведущие мировые медицинские исследовательские центры внесли свой вклад в анализ проблемы. Так, Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE, UK) предложил

вести определение «длинный COVID» (long COVID) – состояние, представленное набором сохраняющихся симптомов COVID-19, с явлениями постковидного синдрома (ПКС). Было отмечено, что сохраняющиеся симптомы COVID-19 могут проявляться от 4 до 12 нед., к ПКС были отнесены симптомы и синдромы, которые имеют место через 12 нед. заболевания и не могут быть объяснены другой патологией¹ [4].

Американский центр по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention, CDC, USA) определил ПКС как «зонтичный» – термин, охватывающий широкий спектр соматических и психических симптомов, развивающихся как минимум через 4 нед. после перенесенного COVID-19² [5].

Росздравнадзор определил ПКС как «комплекс симптомов, которые беспокоят человека после перенесенного COVID-19, когда уже нет вируса и острых проявлений инфекции или ее осложнений, основной курс лечения завершен, но пациент не чувствует себя здоровым» [6].

В декабре 2020 г. в международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) был введен код U09 «Состояние после COVID-19, включающий в себя ПКС»³ [7].

ВОЗ провела международное исследование мнения экспертов о постковидных проявлениях у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, после чего методом дельфийского консенсуса было сформулировано определение ПКС и представлены методические рекомендации в начале октября 2021 г. Был подчеркнут временный рабочий характер определения и выделения набора симптомов для ПКС. Результаты метаанализов и проспективных исследований баз историй болезни пациентов с COVID-19 и исследований в реальном мире могут внести изменения и дополнения в следующих методических рекомендациях. ПКС определяется как состояние после COVID-19 у людей с вероятным или подтвержденным анамнезом перенесенной инфекции, возникающее обычно через 3 мес. от начала симптомов COVID-19 и длящееся не менее 2 мес., и которое не может быть объяснено альтернативным диагнозом. ВОЗ указывает, что распространенность среди переболевших составляет 10–20%. Продолжительность ПКС может составлять до полугода и более. Симптоматика может быть достаточно разнообразной и часто включает проявления поствирусной астении, довольно хорошо изученным состоянием, связанным с метаболическими нарушениями, негативным влиянием инфекционного процесса на энергообмен. Основными ее проявлениями являются трудности с выполнением повседневных функций, снижение толерантности к умственным и физическим нагрузкам, постоянное чувство усталости, выраженная продолжительная физическая и интеллектуальная утомляемость, эмоциональная лабиль-

ность, раздражительность, нарушение сна [8]. Среди психоневрологических нарушений, вызывающих серьезный субъективный дистресс, следует выделить когнитивные нарушения. Когнитивные нарушения в виде «мозгового тумана» относятся к наиболее характерным проявлениям ПКС, недавно проведенные исследования идентифицировали цитокиновые/хемокиновые каскады, участвующие в патогенезе этого состояния. В опытах на мышах легкий респираторный COVID-19 запускал микроглиальную реактивность с потерей нейрогенеза и миелинизированных аксонов. Нейровоспаление поддерживалось цитокинами (TNF and IL6) и хемокином (CCL11). Как и животные в эксперименте, пациенты с когнитивными нарушениями в постковидном периоде имели повышенный уровень CCL11 [9]. Он проявляется прежде всего трудностями сосредоточения, «мозговым туманом», что вызывает у пациентов сильную тревогу, страх потери своей интеллектуальной состоятельности, что в свою очередь еще больше ухудшает когнитивное функционирование. Среди других симптомов отмечаются различные вегетативные нарушения, лабильность пульса, гастроинтестинальные нарушения, суставные боли. Также встречаются аффективные тревожно-депрессивные расстройства, для диагностики которых большинство клинических рекомендаций по реабилитации пациентов после перенесенного COVID-19 включают госпитальную шкалу тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), которая входит в набор инструментов для рутинной оценки состояния пациентов [10, 11].

Специалисты активно обсуждают сегодня появляющиеся данные катамнестической оценки электронных историй болезни лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, а именно, что COVID-19 может провоцировать или усугублять нейродегенеративные заболевания. Так, длительную гипоксию связывают с риском болезни Альцгеймера. Но пока этот вопрос остается в большей степени дискуссионным и требует дальнейшего проспективного изучения [12, 13].

В одном из проспективных когортных исследований, проведенных во Франции в рамках зонтичного когортного проекта наблюдения за пациентами с хроническими заболеваниями, где была выбрана когорта из 968 пациентов с подтвержденным COVID-19, состояние здоровья пациентов оценивалось каждые 2 мес. в течение года по опроснику для самозаполнения из 53 пунктов, было выявлено, что среди пациентов, предъявлявших жалобы через 2 мес., через год 85% продолжают испытывать те или иные симптомы. Исследование показало значительное влияние постковидного состояния на качество жизни пациентов, что объясняется нозогенными тревожными реакциями на факт пролонгированного течения заболевания. Особенно это отразилось на молодых пациентах, для которых ПКС стал первым опытом столкновения с хроническим заболеванием, а также биографическим кризисом в их жизни, противоречащим глубинным убеждениям, что болезни – это удел пожилых людей [14].

Британский офис национальной статистики в октябре 2022 г. привел следующие данные относительно

¹ National Institute for Health and Care excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. UK:NICE; 2021 Dec 18. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.

² Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. US: CDC; 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>.

³ Состояние после COVID-19 (U09). Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10); версия 2019. Режим доступа: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>.

продолжающихся после COVID-19 симптомов, что около 2,3 млн человек, 3,5% населения, продолжают по данным опросника для самозаполнения испытывать симптомы ПКС в течение более 4 нед. после подтвержденной или заподозренной новой коронавирусной инфекции. 72% пожаловались, что симптомы влияют на их повседневную активность, а 15% отмечали значительное снижение переносимости повседневной нагрузки. Ведущими жалобами были утомляемость и нарушения концентрации. В большей степени были затронуты женщины и люди в возрасте от 35 до 69 лет⁴.

В структуре ПКС значимое место занимают вегетативные и тревожно-депрессивные нарушения, наличие которых может усугублять как когнитивные нарушения, так и инсомнию [15, 16]. Выпущенные многочисленные рекомендации по реабилитации лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, рекомендуют регулярно использовать скрининговую госпитальную шкалу тревоги и депрессии для своевременного выявления тревожно-депрессивных нарушений, ожидаемых у этой группы пациентов. Целесообразно использовать психотерапевтические кабинеты, дополнительно оснащенные оборудованием для проведения биологической обратной связи и когнитивного тренинга в качестве центрального звена маршрутизации этой группы пациентов [17].

В диагностике и определении выраженности аффективных и вегетативных нарушений ПКС может помочь использование современного мобильного приложения «Невросканер», который зарекомендовал себя как быстрый и эффективный метод скрининговой диагностики тревожно-депрессивных нарушений, который попробовали уже несколько тысяч специалистов. Он помогает врачу быстро оценить эмоциональное состояние пациента, автоматически получить суммарный балл по каждой из шкал и сообщить пациенту о результатах исследования. Содержит наиболее распространенные шкалы для оценки тревожно-депрессивных состояний и вегетативных нарушений. Госпитальная шкала тревоги и депрессии является признанным инструментом самооценки. Она также была включена в большинство рекомендаций по реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в качестве скринингового инструмента для регулярной оценки эмоционального состояния пациента. Эту шкалу больной может заполнить самостоятельно, ожидая прием врача.

Пациент также самостоятельно заполняет шкалу тревоги Спилбергера – Ханина (State-Trait Anxiety Inventory – STAI), которая позволяет выявить уровень беспокойства, связанный с текущей жизненной ситуацией, что может быть полезным в том числе и для оценки реакции личности на болезнь или социальные стрессы, и определить выраженность тревожности как устойчивой личностной черты и направления на психотерапию. Эта методика использовалась в многочисленных диссертационных

и других научных исследованиях, посвященных изучению тревожных расстройств и оценке эффективности психотерапии.

«Невросканер» содержит опросник для выявления вегетативных нарушений, разработанный одним из выдающихся отечественных неврологов А.М. Вейном, который позволяет определить вегетативную устойчивость и оценить степень выраженности вегетативных дисфункций с помощью балльной оценки выявленных симптомов. Новая коронавирусная инфекция или иммунный ответ организма на инфекцию могут вызывать полисистемное нарушение вегетативной регуляции, что может быть причиной дополнительных тревожно-ипохондрических нозогенных реакций реконвалесцентов, усиливающих имеющуюся вегетопатию. Эта методика может быть использована также для оценки выраженности вегетативных нарушений в рамках ПКС.

Для оценки симптомов депрессии используется шкала оценки депрессии Монтгомери – Асберг в связи с ее краткостью (она содержит 10 пунктов) и информативностью. На протяжении последних 30 лет она является основным исследовательским инструментом в изучении депрессии и эффективности антидепрессивной терапии. Опрос по этой шкале должен проводить непосредственно сам специалист. Безусловно, как и при стандартном использовании шкал, диагноз является предварительным и должен быть дополнительно верифицирован. Количественная балльная оценка и использование тестовых методик могут существенно помочь специалисту в диалоге с пациентом относительно природы имеющихся у него жалоб. Приложение дает возможность провести скрининговую оценку тревожно-депрессивных нарушений, оценить состояние пациента и терапевтический ответ в динамике. Сравнивая результаты на разных визитах, специалист может своевременно принять решение о необходимости смены терапии при отсутствии или недостаточном ответе.

ТЕРАПИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ COVID-19

В терапии собственно когнитивных нарушений целесообразно опираться на принципы когнитивной реабилитации, которые сформулировали в своих трудах А.Р. Лурии и его ученики в рамках отечественной школы нейропсихологии. Хорошо зарекомендовал себя тренинг И.Ф. Рощиной. При проведении тренировок следует учитывать соматическое состояние реконвалесцентов. Упражнения должны быть направлены на восстановление зрительно-конструктивных навыков, произвольной памяти, навыков целеполагания и самоконтроля, а также речевой активности пациента, способствующие активной реабилитации в наиболее уязвимых когнитивных доменах. Для самостоятельных занятий может быть рекомендовано решение кроссвордов и головоломок, участие в коллективных интеллектуальных играх.

Целесообразно использовать современные методы когнитивной стимуляции и реабилитации с помощью цифровых устройств, дигитализированные подходы

⁴ Office for National Statistics (ONS), released 6 October 2022, ONS website, statistical bulletin, Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 6 October 2022. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6october2022>.

улучшают когнитивное функционирование, сочетая в себе когнитивные стимуляцию, тренировку и реабилитацию на одном устройстве. Пациент может его использовать самостоятельно в удобное время, дозируя нагрузку по самочувствию. Показан их положительный эффект в отношении познания, внимания, памяти, психосоциального функционирования, что позволяет их рекомендовать для использования как при истинных когнитивных нарушениях, так и в структуре других психических нарушений. Разнообразные программы когнитивного тренинга адаптированы для использования на современных технологических устройствах, таких как смартфон, планшет и компьютер, их использование может помочь существенно снизить затраты на лечение. Отдельные модули направлены на конкретную когнитивную функцию, скорость психических процессов, исполнительные функции, внимание, пространственное мышление, индивидуально меняют условия в зависимости от результатов пациента, непосредственная количественная балльная обратная связь служит дополнительным мотивирующим фактором. В качестве одного из вариантов может быть рекомендован CogniFit («КогниФит»), представляющий серию персонализированных онлайн-упражнений для когнитивной стимуляции, адаптированных для индивидуальных потребностей каждого пользователя [18, 19].

Другим вариантом может быть мобильное приложение NeuroNation, разработанное для тренировки когнитивных навыков пользователя и тренировок его умственных способностей. Оно было создано в 2011 г. в Германии профессором экспериментальной психологии Берлинского свободного университета и экспертами по искусственному интеллекту и разработчиками игр. С 2014 г. программа официально признана системой медицинского страхования Германии [20].

У пациентов молодого возраста когнитивные нарушения часто обусловлены аффективными и стрессовыми расстройствами. Известно, что стресс оказывает негативное воздействие на когнитивную функцию, тревожный аффект, определяет сосредоточение на информации, связанной с реальной или воображаемой опасностью, что препятствует продуктивному запоминанию. Стандартные ноотропные препараты в этом случае могут способствовать усугублению дисбаланса и усилению нарушений. Поэтому в данном случае терапией выбора становится анксиолитическая терапия без седативного эффекта, дневные транквилизаторы, тофизопам, этифоксин.

Астенический синдром довольно часто встречается у пациентов, перенесших COVID-19, он может быть как проявлением собственно поствирусной астении и быть обусловлен воздействием на организм инфекционного заболевания, так и входить в структуру тревожно-депрессивных расстройств.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствует база доказательных исследований эффективного фармакологического лечения астении, тем не менее в нашей стране накоплен довольно обширный клинический опыт по успешному применению ряда препаратов с нейрометаболическим эффектом, а также адаптогенов и комплек-

сов витаминов с микроэлементами. Следует учитывать вклад эмоциональных переживаний в манифестацию астенических жалоб.

Бензодиазепиновый транквилизатор тофизопам хорошо себя зарекомендовал в комплексной терапии ПКС. В проведенных ранее исследованиях он продемонстрировал не только противотревожный, но и выраженный вегетостабилизирующий, противоастенический и нормализующий сон эффекты [21]. Его действие на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и активация бензодиазепиновых рецепторов, локализирующихся в ретикулярной формации ствола и вставочных нейронах в боковых рогах спинного мозга, приводят к снижению возбудимости подкорковых структур, таких центров вегетативной и эмоциональной регуляции, как лимбическая система, таламус, гипоталамус. Одновременно подавляются полисинаптические спинальные рефлексy, а также отмечается положительное влияние на ГАМК-эргическую интракорткальную дисфункцию, встречающуюся у пациентов с астеническими нарушениями после перенесенного COVID-19 [22].

Противотревожный эффект достигается воздействием на амигдаларный комплекс лимбической системы (основные структуры головного мозга, ответственные за формирование тревожных реакций), дополнительный тормозной эффект на ретикулярную формацию и неспецифические ядра таламуса головного мозга проявляется уменьшением психоэмоционального напряжения, навязчивой обеспокоенности своим состоянием, снижается интроцептивная бдительность. Вследствие этого разрывается порочный круг, когда пациенты из-за чрезмерного внимания к своим телесным ощущениям или когнитивным функциям и их катастрофической тревожной интерпретации усиливают когнитивные нарушения за счет влияния на активное внимание, вегетосоматические проявления тревоги по принципу «обратной связи», а затем воспринимают их как признаки ухудшения соматического заболевания.

Тофизопам, отличаясь от классических бензодиазепинов иной локализацией нитрогенной группы, обладает рядом уникальных свойств, а именно отсутствием риска формирования зависимости, чем обусловлено, что у него нет взаимопотенцирующего действия с алкоголем. За счет селективности своего эффекта (действие на $\omega 2$ подтип бензодиазепиновых рецепторов) он не обладает миорелаксирующим действием, который часто субъективно переживается пациентами как состояние вялости, он не влияет на когнитивное функционирование, т. е. может назначаться пациентам в амбулаторной практике и в ситуациях, требующих концентрации внимания и принятия правильных решений. Отличительной характеристикой является быстрое наступление эффекта, положительное влияние на коронарный кровоток и отсутствие кардиотоксичности, что расширяет возможности его применения в различных возрастных группах, при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, а также делает безопасным для применения у пациентов, перенесших COVID-19, учитывая негативное влияние вируса на сердечно-сосудистую систему [23, 24].

В целенаправленном исследовании, посвященном применению тофизопама для лечения пациентов с соматоформным и когнитивными симптомами тревожных расстройств после коронавирусной инфекции при использовании суточной дозы 150 мг/сут, был показан хороший терапевтический эффект [25]. Было продемонстрировано повышение умственной работоспособности, улучшение памяти и внимания, т. е. уменьшение выраженности когнитивных расстройств, снижение уровня тревоги. Авторы сделали выводы, что нарушения психозомоционального фона (чаще в виде повышения личностной тревожности), расстройства сна, вегетативные нарушения, астенический синдром весомо влияют на качество жизни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [25].

Выраженность тревожного состояния зависит от баланса между стресс-реализующей и стресс-лимитирующей системами организма. ГАМК является основным медиатором стресс-лимитирующей системы, вместе с эндогенными опиатами она участвует в регуляции эмоционального напряжения, а также ограничивает избыточные информационные потоки в головном мозге, улучшая сосредоточение внимания и целенаправленное поведение. ГАМК-ергическая регуляция становится основной мишенью противотревожного фармакологического воздействия в условиях стресса и неопределенности. Препаратами первой линии для быстрого купирования тревожных состояний являются транквилизаторы. Для терапии расстройств адаптации с тревожной, тревожно-фобической, ипохондрической симптоматикой умеренной выраженности с эпизодическими проявлениями достаточно назначения анксиолитиков в терапевтических дозах сроком до 2 нед. Бензодиазепиновые транкви-

лизаторы относятся к наиболее известным, часто применяемым средствам, ставшим золотым стандартом терапии. При назначении классических бензодиазепинов предпочтение должно быть отдано препаратам с коротким периодом полувыведения, к примеру, алпразолам и лоразепам, их целесообразно использовать в низких терапевтических дозах [26]. У различных бензодиазепинов существует индивидуальный профиль агонистического действия на различные подтипы бензодиазепиновых рецепторов, что определяет область их применения и спектр нежелательных эффектов. Следует учитывать, что многие классические бензодиазепины обладают риском формирования зависимости, имеют седативный и миорелаксирующий эффект и негативно влияют на дыхательный центр, этих эффектов нет у атипичного бензодиазепина тофизопама [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постковидные нарушения сегодня находятся в центре внимания специалистов. Многоцентровые международные когортные исследования состояния здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, позволяют получить более конкретные и достоверные данные о специфике постковидных нарушений. Необходимо объединение усилий как неврологов, так и психиатров и психотерапевтов, что позволит в будущем разработать персонализированные протоколы ведения больных.



Поступила / Received 20.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 11.10.2022
Принята в печать / Accepted 27.10.2022

Список литературы / References

1. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
2. Munblit D., Nicholson T., Needham D.M., Seylanova N., Parr C., Chen J. et al. Studying the post-COVID-19 condition: research challenges, strategies, and importance of Core Outcome Set development. *BMC Med*. 2022;20(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02222-y>.
3. Long Q., Li J., Hu X., Bai Y., Zheng Y., Gao Z. Follow-ups on persistent symptoms and pulmonary function among post-acute COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2021;8(7):702635. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.702635>.
4. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>.
5. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
6. Петрова Н.Н., Кудряшов А.В., Матвиевская О.В., Мухин А.А., Лаврова В.А., Чумаков Е.М. и др. Депрессивные состояния в структуре постковидного синдрома: особенности и терапия. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022;56(1):16–24. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-16-24>.
7. Petrova N.N., Kudryashov A.V., Matvievskaia O.V., Mukhin A.A., Lavrova V.A., Chumakov E.M. et al. Depressive states in the structure of postcovid syndrome: features and therapy. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology* 2022;56(1):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-16-24>.
8. Захаров Д.В., Буряк Ю.В. Постковидные когнитивные расстройства. Современный взгляд на проблему, патогенез и терапию. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2021;55(4):97–105. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-97-105>.
9. Zakharov D.V., Buriak Y.V. The Post-COVID-19 cognitive impairment. A modern view of the problem, pathogenesis and treatment. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2021;55(4):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-97-105>.
10. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J., Relan P., Diaz J. A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102–e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9).
11. Fernandez-Castaneda A., Lu P., Geraghty A.C., Song E., Lee M.H., Wood J. et al. Mild respiratory Covid can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022;185(14):2452–2468.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.008>.
12. Камчатнов П.Р., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(10):636–641. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641>.
13. Kamchatnov P.R., Solov'eva E.Yu., Khasanova D.R., Fateeva V.V. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. *RMI. Medical Review*. 2021;5(10):636–641. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641>.
14. Del Brutto O.H., Wu S., Mera R.M., Costa A.F., Recalde B.Y., Issa N.P. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3245–3253. <https://doi.org/10.1111/ene.14775>.
15. Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C., el Sahly H.M., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(12):ofaa509. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>.

13. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom. *J Neural Sci.* 2021;(420):117271. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>.
14. Tran V.T., Porcher R., Pane I., Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long Covid prospective e-cohort. *Nat Commun.* 2022;13(1):1812. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29513-z>.
15. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
16. Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res.* 2020;30(4):299–315. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00714-0>.
17. Незнанов Н.Г., Васильева А.В., Салагай О.О. Роль психотерапии, как медицинской специальности, в общественном здоровье. *Общественное здоровье.* 2022;2(2):40–57. <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2022-2-2-40-57>.
18. Kindarova A.A., Fantalis D., Преображенская И.С. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: результаты собственного исследования. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(5):12–20. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-5-12-20>.
19. Прокopenko С.В., Безденежных А.Ф., Можейко Е.Ю., Зубрицкая Е.М. Эффективность компьютерного когнитивного тренинга у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(8–2):32–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178232-36>.
20. Prokopenko S.V., Bezdenzhnykh A.F., Mozheiko E.Yu., Zubrickaya E.M. A comparative clinical study of the efficacy of computer cognitive training in patients with post-stroke cognitive impairments. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(8–2):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178232-36>.
21. Lampit A., Hallock H., Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med.* 2014;11(11):e1001756. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001756>.
22. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Павлова М.С. О вегетотропном эффекте Грандаксина при лечении невротических расстройств в общесоматической практике. *Терапевтический архив.* 1998;(10):76–78. Режим доступа: <https://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=24776>.
23. Alexandrovsky Y.A., Avedisova A.S., Pavlova M.S. On vegetotropic effect of grandaxin in the treatment of neurotic disorders in primary care. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1998;(10):76–78. (In Russ.) Available at: <https://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=24776>.
24. Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;(9):44–48. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1975/>.
25. Dukova G.M., Saxonova E.V., Golubev V.L. Grandaxin in neurological practice (multicentre study). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2009;(9):44–48. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1975/>.
26. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., Romanello R., Ortelli P., Saltuari L. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(5):1138–1143. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001>.
27. Васильева А.В. Пандемия и адаптационные тревожные расстройства: возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(5):146–152. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051146>.
28. Vasileva A.V. Pandemia and mental adjustment disorders. Therapy options. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(5):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051146>.
29. Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Суслов А.Г., Беляков К.М., Юлин В.С., Фомин С.В. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(12):50–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.
30. Aleksandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Suslov A.G., Belyakov K.M., Yulin V.S., Fomin S.V. Possibilities of daytime anxiolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(12):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.
31. Васильева А.В. Психические нарушения, связанные с пандемией COVID-19 (международный опыт и подходы к терапии). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(9):121–129. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200911>.
32. Vasileva A.V. Pandemic COVID-19 and mental disorders international experience and therapeutic approaches. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(9):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200911>.
33. Ронаи Ш., Орос Ф., Болла К. Применение Грандаксина в амбулаторной практике. *Венгерская фармакотерапия.* 1975;(23):4–10.
34. Ronai Sh., Oros F., Bolla K. The use of grandaxin in the out-patient care. *Hung Pharmacother.* 1975;(23):4–10.

Информация об авторе:

Васильева Анна Владимировна, д.м.н., доцент, руководитель международного отдела, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 4; annavdoc@yahoo.com

Information about the author:

Anna V. Vasileva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of International Department, Chief Researcher of Department of Borderline Psychiatry and Psychotherapy, Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia; Professor of Department of Psychotherapy, Medical Psychology and Sexology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; annavdoc@yahoo.com

Стресс как основа полиморбидности и способы его коррекции на ранних этапах

О.А. Полякова✉, <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>, docpolyakova.olga@gmail.com

И.Ф. Кроткова, <https://orcid.org/0000-0002-9597-1648>, krotira@mail.ru

С.Н. Литвинова, <https://orcid.org/0000-0002-7980-4372>, tanya.lowyer@mail.ru

О.Д. Остроумова, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1

Резюме

Стресс является неотъемлемой частью повседневной личной и трудовой жизни каждого человека и одним из важных факторов, влияющих на здоровье и продолжительность жизни. Неадекватный, чрезмерный или длительный стресс, превышая естественные регуляторные возможности и адаптационные ресурсы организма, приводит к изменению гомеостаза и широкому спектру проблем, включая метаболический синдром, ожирение, психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания и др. Учитывая, что стресс в данном контексте выступает как фактор риска этих состояний, а они могут сочетаться у пациента, его можно рассматривать как основу развития у пациента полиморбидного фона. Полиморбидность – сочетание у больного сразу двух и более заболеваний, рассматривается в настоящее время как одна из самых серьезных проблем современной медицины, требующей от врача углубленных знаний в различных междисциплинарных областях. Полиморбидность связана с более частым обращением за медицинской помощью, более низким качеством жизни и более высоким риском преждевременной смертности. В связи с этим понимание патофизиологии стресса и знание способов его коррекции на ранних этапах является актуальной медицинской задачей, требующей решения. В настоящей работе приводится краткий обзор организации и (пато-)физиологии стрессовой системы человека, обсуждается роль стресса в развитии полиморбидности, в частности ее кардиометаболического фенотипа, на примере взаимосвязи острого и хронического психологического стресса с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, описываются способы управления стрессом на ранних этапах, включая применение комбинированного препарата фенобарбитала и этилбромизовалерианата с мультимодальным спектром действия.

Ключевые слова: острый стресс, хронический стресс, дистресс, психологический стресс, патофизиология стресса, коморбидность, фенобарбитал, этилбромизовалерианат

Для цитирования: Полякова О.А., Кроткова И.Ф., Литвинова С.Н., Остроумова О.Д. Стресс как основа полиморбидности и способы его коррекции на ранних этапах. *Медицинский совет*. 2022;16(21):96–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-96-105>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stress as the basis of polymorbidity and ways to correct it in the early stages

Olga A. Polyakova✉, <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>, docpolyakova.olga@gmail.com

Irina F. Krotkova, <https://orcid.org/0000-0002-9597-1648>, krotira@mail.ru

Svetlana N. Litvinova, <https://orcid.org/0000-0002-7980-4372>, tanya.lowyer@mail.ru

Olga D. Ostroumova, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Stress is an integral part of every person's daily personal and work life, and one of the important factors affecting health and longevity. Excessive or prolonged stress, exceeding natural regulatory capabilities and adaptive resources of the body, leads to changes in homeostasis and a wide range of problems, including metabolic syndrome, obesity, mental disorders, cardiovascular disease, etc. Given that stress in this context acts as a risk factor for these conditions, and they can be combined in a patient, it can be seen as the basis for the development of polymorbidity. Polymorbidity, the combination of two or more diseases in a patient, is currently regarded as one of the most serious problems of modern medicine, requiring from the doctor in-depth knowledge in various interdisciplinary areas. Polymorbidity is associated with more frequent use of medical care, lower quality of life, and a higher risk of premature mortality. In this regard, understanding the pathophysiology of stress and knowing how to correct it early is an urgent medical challenge that needs to be solved. The present work gives a brief overview of the organization and (patho-)physiology of the human stress system, discusses the role of stress in the development of polymorbidity, in particular its cardiometabolic phenotype, using the example of the relationship between acute and chronic psychological stress and the development of cardiovascular disease, describes ways of stress management in the early stages, including the use of the combined drug phenobarbital and ethylbromizovalerianate with a multimodal spectrum of action.

Keywords: acute stress, chronic stress, distress, psychological stress, stress pathophysiology, comorbidity, phenobarbital, ethylbromisovalerianate

For citation: Polyakova O.A., Krotkova I.F., Litvinova S.N., Ostroumova O.D. Stress as the basis of polymorbidity and ways to correct it in the early stages. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-96-105>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Стресс является неотъемлемой частью повседневной личной и трудовой жизни каждого человека и одним из важных факторов, влияющих на здоровье и продолжительность жизни. С биологической точки зрения стресс определяется как состояние угрозы гемодинамическому равновесию, т. е. гомеостазу или эустазу, возникающее в результате воздействия широкого спектра внутренних или внешних, реальных или воспринимаемых стимулов, определяемых как стрессоры [1, 2]. Для сохранения оптимального гемодинамического состояния организм человека выработал сложную стрессовую систему, которая путем перенаправления энергии в соответствии с текущими потребностями организма осуществляет процессы его адаптации и саморегуляции [3].

Физиологические и поведенческие изменения, возникающие в ответ на воздействие стрессоров, составляют стрессовую реакцию. Стрессовая реакция, как правило, является адаптивным (эустресс) процессом и опосредуется сложным взаимодействием нервных, эндокринных и иммунных механизмов, которые включают активацию симпатоадренало-медуллярной (САМ) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) осей [4]. Однако нередко реакция на стресс становится дезадаптивной (дистресс) и разрушительной, если стрессор слишком сильный, частый или длительный (повторяющийся острый стресс или хронический стресс). Этот процесс, ведущий к иной гемодинамической адаптации, был определен как аллостаз, или какостаз [5].

Неадекватный, чрезмерный или длительный стресс, превышая естественные регуляторные возможности и адаптационные ресурсы организма, приводит к изменению гомеостаза, накоплению аллостатической или, правильнее сказать, какостатической нагрузки (т. е. совокупного патофизиологического бремени организма), связанной с дезадаптивными реакциями, и к широкому спектру проблем, включая метаболический синдром, ожирение, рак, психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), повышенную восприимчивость к инфекциям и др. [1, 6–8]. В данном случае стресс выступает как фактор риска этих заболеваний, а учитывая, что данные состояния могут сочетаться у одного больного, стресс (дистресс) в этом контексте может рассматриваться в качестве основы развития полиморбидности.

Под полиморбидностью понимают наличие у пациента 2 или более хронических заболеваний. Недавние оценки показали, что до 72% населения в целом имеют

различные фенотипы полиморбидности [9]. Высокая распространенность полиморбидности в основном объясняется ростом заболеваемости хроническими заболеваниями в сочетании с увеличением продолжительности жизни [10]. Так, большинство эпидемиологических исследований обнаружили, что к 30 годам жизни примерно 10–18% населения имели более одного заболевания, а к возрасту 50–60 лет этот показатель составлял от 30 до 50%, к 70 годам от 60 до 75% и к 80 годам – около 80% [9]. В корпоративном National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1994–2004 гг. 56,7% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) также страдали артритом, 24,8% – сахарным диабетом (СД) и 14,3% частыми психическими расстройствами [11]. Без сомнения, полиморбидность является одной из самых серьезных проблем, с которыми сталкиваются работники здравоохранения. Полиморбидность связана с более частым обращением за медицинской помощью [12], более низким качеством жизни [13] и более высоким риском преждевременной смертности [14].

Наряду с растущим пониманием полиморбидности и связанных с ней факторов риска, требуется разработка алгоритмов, объединяющих все аспекты медицинской помощи, включая и управление стрессом. Кроме того, необходимо учитывать, что и сами хронические состояния могут вызывать стресс из-за их симптомов, долгосрочного прогноза и других связанных с этим проблем, таких как лечение и его стоимость. Например, у людей с хроническими заболеваниями, такими как ССЗ, астма, артрит или СД, стресс может усиливать последствия болезни, а также снижать приверженность к лечению, что в свою очередь приводит к психологическому дистрессу (состояние, характеризующееся симптомами тревоги и депрессии), ухудшению состояния здоровья и повышенному риску развития тяжелых и хронических психических и соматических осложнений [15–17]. Также стресс вносит значительный вклад в более высокие показатели смертности в зависимости от своего уровня [18], причем еще больше смертей, связанных со стрессом, наблюдается среди людей с полиморбидностью [19]. Эти результаты ясно показывают, что люди с полиморбидностью являются особенно восприимчивой группой к повышенному уровню стресса.

Таким образом, поскольку бремя полиморбидности представляет собой растущую проблему общественного здравоохранения, и стресс может рассматриваться как один из основополагающих факторов ее развития, понимание патофизиологии стресса и знание способов его коррекции на ранних этапах является актуальной медицинской задачей, требующей решения. В связи

с этим в настоящей работе приводится краткий обзор организации и (пато-)физиологии стрессовой системы человека, обсуждается роль стресса в развитии полиморбидности, в частности ее кардиометаболического фенотипа, на примере взаимосвязи острого и хронического психологического стресса с развитием ССЗ, описываются способы управления стрессом на ранних этапах, включая применение комбинированного препарата фенобарбитала и этилбромизовалерианата с мультимодальным спектром действия.

ОРГАНИЗАЦИЯ СТРЕСС-СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Стрессовая система человека включает в себя центральные и периферические компоненты. Центральные компоненты расположены в гипоталамусе и стволе мозга, включая, соответственно, ГН ось и систему голубое пятно-норадреналин/вегетативная нервная система (ВНС). Последняя состоит из САМ оси, симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. Компоненты стрессовой системы взаимодействуют с несколькими другими основными ядрами мозга и нейромодуляторными системами, такими как мезокортикальная и мезолимбическая дофаминергическая система, участвующая в вознаграждении и мотивации, центральное ядро миндалевидного тела, участвующее в формировании страха и/или гнева, эндоканнабиноидная система, участвующая в когнитивной и физиологической регуляции, и центральная циркадная система, участвующая во временной организации [3, 20, 21]. Соответствующая регуляция ГН оси, по крайней мере, частично зависит от ВНС, особенно от вагусных влияний [21]. Основными периферическими эффекторными молекулами являются конечные гормоны ГН и САМ осей: глюкокортикоиды (кортизол) и катехоламины (норадреналин и адреналин) соответственно [3]. Глюкокортикоиды оказывают свои плеiotропные эффекты в основном через глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы на геномном, негеномном и митохондриальном уровнях [22, 23].

Циркадная система человека является основным временным модулятором активности стресс-системы, необходимым для подготовки организма к более высоким энергетическим потребностям, возникающим в фазу бодрствования [24]. Прямые и непрямые нейронные проекции от супрахиазматического ядра достигают нейронов медиального парвоцеллюлярного паравентрикулярного ядра, модулируя секрецию содержащихся в них кортикотропин-рилизинг гормона и вазопрессина, и гипоталамических нейронов, влияющих на вегетативные центры в стволе головного и спинного мозга и косвенно на мозговой слой надпочечников и, следовательно, на высвобождение катехоламинов [20]. Таким образом, активность стресс-системы у человека в состоянии покоя имеет отчетливый суточный паттерн, при этом уровни циркулирующих глюкокортикоидов резко возрастают во второй половине ночи и достигают пика рано утром [25]. Аналогичным образом основные маркеры ВНС (например, частота сердечных сокращений (ЧСС),

артериальное давление (АД), барорефлекс, вариабельность сердечного ритма, уровень норадреналина и адреналина плазмы крови) также демонстрируют устойчивые циркадные колебания с отчетливым пиком активности симпатического и парасимпатического отделов в утренние часы [20]. Таким образом, ГН ось и ВНС готовят организм к более высоким энергетическим потребностям фазы бодрствования.

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СТРЕССА

В ответ на острый стресс ВНС немедленно реагирует через активацию симпатического отдела и САМ оси и центральную активацию ГН оси (первая волна стрессового ответа) [2, 3]. Активация симпатического отдела ВНС стимулирует локальное высвобождение норадреналина из терминальных отделов постганглионарных нейронов, а активация САМ оси – локальное и системное (из мозгового слоя надпочечников) высвобождение норадреналина и адреналина соответственно [2, 3]. Центральная активация ГН оси в паравентрикулярном ядре гипоталамуса стимулирует высвобождение кортикотропин-рилизинг гормона и вазопрессина в гипофизарную портальную систему. Кортикотропин-рилизинг гормон и вазопрессин синергично стимулируют секрецию адренокортикотропного гормона гипофизом, который затем достигает коры надпочечников через выброс в системную циркуляцию и активирует производство и секрецию глюкокортикоидов [1–3]. Глюкокортикоиды обладают множеством действий, представляя собой вторую волну стрессового ответа, необходимую для активации, поддержания и снижения (т. е. отрицательной обратной связи высвобождения адренокортикотропного гормона) стрессового ответа посредством их влияния на нескольких уровнях ГН оси и симпатического отдела ВНС [26].

Общие и детальные эффекты, связанные с острой активацией стрессовой системы, представлены в *таблице* [3, 27].

В отличие от обычно ограниченной по времени стрессовой реакции на острые стрессоры, активация стресс-системы в результате хронических психологических и/или физических стрессоров часто приводит к длительной или повторяющейся активации, которая может иметь долгосрочные, пагубные последствия для психического и физического здоровья и может инициировать и/или влиять на развитие, естественное течение и исходы заболеваний [28]. Такая дисрегуляция стресс-системы связана с широким спектром сложных поведенческих (например, тревога, депрессия, расстройства питания, посттравматические стрессовые расстройства, нарушения сна и т. д.) и соматических расстройств (например, синдромы хронической боли и усталости, ожирение, метаболический синдром, хроническое воспаление, СД 2-го типа, гипертония, атеросклероз, ССЗ, остеопения/остеопороз, онкология и т. д.), приводящих к сокращению продолжительности жизни [27, 29–31]. Фактически хронический стресс рассматривается как общий фактор риска 75–90% хронических неинфекционных заболеваний [32]. Основным патофизиологическим изменением, происходящим при

- **Таблица.** Общие и детальные эффекты, связанные с острой активацией стрессовой системы [3, 27]
 ● **Table.** General and detailed effects associated with acute activation of the stress response system [3, 27]

Система	Общий эффект	Детальные эффекты
Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось	↑ активация	- высвобождение КРГ и вазопрессина из паравентрикулярного ядра в гипофизарную систему - КРГ-индуцированный выброс АКТГ из гипофиза - АКТГ-индуцированная выработка и секреция ГК в коре надпочечников - связанные с ГК рецепторные и нереперторные вторичные действия (т.е. геномные, негеномные, митохондриальные) - связанная с ГК петля отрицательной обратной связи через подавление активации паравентрикулярного ядра и гипофиза
Симпатический отдел ВНС и симпатoadрено-медуллярная ось	↑ активация	- голубое пятно/норадреналин-стимулированная α-1-адренорецептор-индуцированная активация преганглионарных ацетилхолиновых эфферентных симпатических волокон, проецирующихся на постганглионарные симпатические ганглии - активация симпатического отдела ВНС – индуцированное высвобождение норадреналина (локально) из длинных постганглионарных нейронов - активация симпатoadрено-медуллярной оси – высвобождение адреналина (системно) из модифицированных постганглионарных хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников
Парасимпатический отдел ВНС	↓ торможение	двойное ядро и дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва стимулирует α-2-адренорецепторное торможение преганглионарных эфферентных парасимпатических волокон, проецирующихся на короткие постганглионарные нейроны в терминальных ганглиях эфферентных тканей
Мезокортикальная и мезолимбическая система	↑ стимуляция	- активация префронтальной коры (→ нисходящее торможение стресс-системы) - активация дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и прилежащего ядра прозрачной перегородки (→ мотивация, подкрепление, вознаграждение, эйфория/дисфория)
Проопиомеланокортиновая нейронная система	↑ стимуляция	- стимуляция высвобождения α-меланокортина и β-эндорфина (→ торможение стресс-системы, анальгезия, анорексия) - подавление высвобождения гонадолиберина
Система терморегуляции	↑ стимуляция	- активация терморегулирующих центров (→ повышение температуры) - прямое пирогенное действие воспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α)
Регуляция аппетита	↓ первичное торможение	- КРГ- и α-меланокортин-связанные и прямые анорексигенные эффекты (→ анорексия) - ингибирование орексина и нейропептида Y - стимуляция секреции лептина и инсулина
	↑ вторичная стимуляция	- ГК оказывают прямое орексигенное действие - стимуляция секреции гипоталамического нейропептида Y - стимуляция секреции орексина и грелина
Гипоталамо-гипофизарно-ростовая ось	↓ торможение	- КРГ-индуцированное высвобождение соматостатина - соматостатин-индуцированное подавление высвобождения соматотропного гормона - связанное с ГК ингибирование влияния инсулиноподобного фактора роста 1 на ткани-мишени
Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось	↓ торможение	- соматостатин-индуцированное ингибирование высвобождения тиреолиберина и выработки тиреотропного гормона (→ гипотиреоз) - связанное с ГК подавление 5-дейодиназы (→ ингибирование периферического преобразования трийодтиронина)
Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось	↓ торможение	- КРГ-индуцированное подавление высвобождения гонадолиберина (→ гипогонадизм) - связанная с ГК устойчивость гипофизарной, гонадной тканей и тканей-мишеней к половым стероидам - связанное с воспалительными цитокинами подавление пульсирующей секреции гонадолиберина из гипоталамуса и в процессе овариального/тестикулярного стероидогенеза
Метаболизм	↑ катаболизм	- адренергическая и связанная с ГК стимуляция глюконеогенеза, гликогенолиза, липолиза и печеночной секреции глюкозы (→ гипергликемия) - связанная с ГК резистентность к инсулину и лептину - связанный с ГК антагонизм действия соматотропного гормона и половых стероидов на жировую ткань, мышцы и кости
Функция желудочно-кишечного тракта	↓ активности желудка	связанное с вагусом снижение секреции соляной кислоты и моторики желудка
	↑ активности толстой кишки	стимуляция моторики толстой кишки, связанная с крестцовым отделом парасимпатической нервной системы
Иммунная система	↓ врожд. им-т	адренергическая и КРГ-индуцированная стимуляция системной печеночной и селезеночной продукции ИЛ-6 (→ стимуляция синтеза белков острой фазы, например, СРБ)
	↓ клет. им-т	ИЛ-6-индуцированная стимуляция секреции ГК и подавление ФНО-α и ИЛ-1
	↑ гум. им-т	противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты, связанные с ГК (изменение миграции и функции лейкоцитов, снижение продукции цитокинов и других медиаторов воспаления, ингибирование иммунного воздействия на ткани-мишени)
	↓ воспаление (при хрон. стрессе)	- адренергическое и связанное с ГК ингибирование врожденного иммунитета и высвобождения цитокинов Т-хелперами-1 (интерферон-γ, ИЛ-12) - адренергическая и связанная с ГК стимуляция высвобождения цитокинов Т-хелперами-2 (ИЛ-10) - КРГ-индуцированная дегрануляция тучных клеток

Примечание: АКТГ – адренокортикотропный гормон, ВНС – вегетативная нервная система, ГК – глюкокортикоиды, ИЛ – интерлейкин, КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон, СРБ – С-реактивный белок, ФНО- α – фактор некроза опухоли α .

хроническом стрессе, является нарушение реактивности ГГН и САМ осей.

Хроническая активация ГГН оси и соответствующее длительное воздействие системных эффектов глюкокортикоидов, к которым относят стимуляцию глюконеогенеза, снижение утилизации глюкозы клетками и последующее повышение уровня глюкозы в крови; повышенную мобилизацию жирных кислот из мышечной и жировой ткани и, таким образом, увеличение концентрации свободных жирных кислот в плазме крови; антагонизм благоприятному анаболическому действию соматотропного гормона, инсулина и половых стероидов на ткани-мишени и др., приводят к увеличению объема висцеральной жировой ткани, развитию резистентности к инсулину и метаболическому синдрому, а также к подавлению активности остеобластов, снижению тощей массы тела и развитию остеопении и остеопороза [3, 27, 33]. Кроме того, дисрегуляция ГГН оси оказывает жизненно важное влияние на иммунную систему: изменение уровня глюкокортикоидов влияет на все аспекты клеточного, гуморального, врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя тем самым повышению восприимчивости к инфекциям, иммунным и воспалительным заболеваниям, аллергии и онкологии [34]. Гиперкортизолемическое состояние (начальные стадии хронического стресса) может привести к иммуносупрессии, наряду с переключением с Т-хелперов 1-го типа, клеточного звена иммунитета, на Т-хелперы 2-го типа – на гуморальное звено иммунитета, в то время как гипокортизолемическое состояние (поздние стадии хронического стресса) может привести к гиперактивности иммунной системы и усилению воспалительных реакций из-за снижения супрессивного эффекта кортизола [27, 35, 36]. Развивающееся вследствие последнего хроническое вялотекущее воспаление также способствует формированию и укреплению порочного круга развития метаболических нарушений.

Хроническая активация САМ оси приводит к усугублению ее основных эффектов, которые при оптимальном воздействии стрессоров не приводят к какостатической перегрузке: повышение АД, увеличение ЧСС и сердечного выброса; увеличение содержания в плазме свободных жирных кислот, триглицеридов, холестерина; повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови; снижение притока крови к почкам, желудочно-кишечному тракту, коже и др. [3, 27, 33]. Эти эффекты могут способствовать повышению риска развития атеросклероза, гипертонии, аритмии, тромбозов, приступов стенокардии у лиц, имеющих ИБС, и внезапной сердечной смерти от фатальных нарушений ритма и проводимости, инфаркта миокарда [3, 27, 33].

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что хронический стресс ассоциирован с развитием самого частого кардиометаболического фенотипа полиморбидности. В связи с этим, далее более подробно будет рассмотрена связь между стрессом и сердечно-сосудистым риском, а также потенциальные механизмы, с помощью которых психологический стресс может способствовать развитию ССЗ.

АССОЦИАЦИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Психологический стресс возникает тогда, когда человек осознает, что требования окружающей среды истощают или превышают его психологические ресурсы или адаптивные способности, ставя под угрозу его благополучие [37]. В современной транзакционной модели стресса именно когнитивная оценка ситуации человеком определяет, воспринимается ли ситуация как стрессор, который, следовательно, вызывает стрессовую реакцию или нет [38]. К важным факторам психологического стресса относятся работа, семейные разногласия, социальная изоляция, финансовые кризисы, социально-экономический статус, бремя ухода за хронически больным или страдающим деменцией членом семьи, а также смерть супруга или любимого человека. Дополнительные современные факторы стресса, в том числе социальные сети и пандемия COVID-19, только усилили нынешний уровень стресса [37, 39].

Острый психологический стресс. Имеются многочисленные сообщения, в которых стихийные бедствия или техногенные трагедии связаны с увеличением частоты острых сердечно-сосудистых событий [37, 40–44]. Например, отчет о ежедневной смертности во время землетрясения в Нортридже (Калифорния) в 1994 г., показал, что в то время как в течение недели до землетрясения среднее установленное число внезапных смертей, связанных с атеросклеротическими ССЗ, составило $4,6 \pm 2,1$, в день землетрясения их число увеличилось в 5 раз и составило в среднем 24 случая в день [40]. Другие сообщения о неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях из-за острого стресса так же примечательны. Многократное увеличение числа пациентов с острым инфарктом миокарда и внезапной сердечной смертью наблюдалось в израильском медицинском центре через несколько дней после первых иракских ракетных ударов во время войны в Персидском заливе [41]. А перекрестный анализ случаев из Стокгольмской кардиологической эпидемиологической программы (с англ. «Stockholm heart epidemiology programme», SHEEP), показал, что наличие «жестких» сроков для выполнения рабочих задач («had a high pressure deadline», в соответствии с опросником) было ассоциировано с шестикратным увеличением риска развития инфаркта миокарда в течение последующих 24 часов [43]. Эти данные позволяют предположить, что тяжелые острые стрессоры действительно могут спровоцировать ишемию, инфаркт миокарда и аритмию.

Еще одним заметным проявлением острого психологического стресса является стрессовая кардиомиопатия или «синдром разбитого сердца». Стресс-кардиомиопатия представляет собой форму нейрокардиогенного оглушения миокарда, при котором у пациентов, перенесших недавний интенсивный психологический стресс, развивается характерная дисфункция левого желудочка, сопровождающаяся патологическими изменениями на электрокардиограмме и повышением концентрации

кардиоспецифичного тропонина в крови, которые могут имитировать острый инфаркт миокарда [45]. К наиболее распространенным психологическим стрессорам в данном случае относятся стихийные бедствия, смерть близкого человека и серьезные финансовые потери, произошедшие за 1–5 дней до развития симптоматики [45].

Возможные патофизиологические механизмы, с помощью которых острый психологический стресс приводит к ишемии миокарда, дисфункции левого желудочка и инфаркту миокарда [37, 46–49]:

- сочетание коронарной вазоконстрикции, возникающей вследствие гиперсимпатикотонии, в месте имеющегося коронарного поражения с повышением ЧСС, АД и потребности миокарда в кислороде;
- увеличение тромботических факторов (активация агрегационной способности и провоспалительной активности тромбоцитов, увеличение циркулирующих тромбоцитарных агрегатов, уровней фибриногена) и вязкости крови;
- повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α), вероятно способствующих развитию сосудистого воспаления и дестабилизации атероматозных бляшек.

Хронический психологический стресс. Появляется все больше данных, которые, по-видимому, устанавливают связь между хроническим психологическим стрессом и ССЗ. Так, используя дизайн «случай-контроль», всемирное исследование INTERHEART [50], в котором было проанализировано около 25 000 участников, показало, что стресс на работе постоянно связан со статистически значимым повышенным риском инфаркта миокарда и что существует зависимость «доза-реакция» с периодически возникающим стрессом (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,45; 99% доверительный интервал (ДИ) 1,30–1,61) и постоянным стрессом (скорректированное ОШ 2,17; 99% ДИ 1,84–2,55) в целом. Аналогичные результаты «доза-реакция» были получены для финансового стресса и стрессовых жизненных событий [50]. Результаты были скорректированы с учетом возраста, пола, географического региона и статуса курения [50]. В популяционном когортном исследовании (использование данных международного исследования «Prospective Urban Rural Epidemiology study» (PURE) с участием более 100 000 человек), в котором психологический стресс оценивался при включении в исследование, после среднего периода наблюдения в 10,2 года было обнаружено, что люди с высоким уровнем стресса имели более высокий риск развития ССЗ (отношение рисков (ОР) 1,22; 95% ДИ 1,08–1,37) и инсульта (ОР 1,30; 95% ДИ 1,09–1,56) после поправки на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, по сравнению с теми, кто не испытывал стресса [51].

Метаанализ 6 проспективных когортных исследований ($n = 119\,696$), в которых оценивали самооценку воспринимаемого стресса и последующего случая ИБС, определил совокупный коэффициент риска 1,27 (95% ДИ 1,12–1,45) для лиц с высоким уровнем воспринимаемого стресса по сравнению с лицами с низким уровнем воспринимаемого стресса [52].

Многочисленные исследования изучали взаимосвязь между стрессом, связанным с работой, и ССЗ. Девятилетнее наблюдение за теми, кто завершил исследование Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [53], показало, что чем больше количество стрессоров на работе, тем выше риск последующей смерти от ССЗ. У лиц с тремя и более факторами стресса на работе статистически значимый скорректированный относительный риск (отнР) по сравнению с лицами без факторов стресса на работе составил 1,37 (95% ДИ 1,09–1,72) [53]. В многогрупповом отчете консорциума «Individual Participant Data Meta-analysis in Working Populations» (IPD-Work) было обнаружено, что у людей с кардиометаболическими заболеваниями стресс на работе был связан со значительно повышенными показателями общей смертности (скорректированный коэффициент риска 1,68; 95% ДИ 1,19–2,35) и смертности от ССЗ (скорректированный коэффициент риска – 1,71) [54]. Один недавний всесторонний обзор исследований стресса на работе и ССЗ показал, что отнР ССЗ варьируется от отсутствия статистически значимого повышенного риска до отнР = 4,53 [55]. Авторы другого обширного обзора, в котором изучались как отдельные исследования, так и многочисленные метаанализы, пришли к выводу, что стресс на работе увеличивает риск возникновения ИБС и инсульта на 10–40% [56].

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – это психическое расстройство, связанное со стрессом, которое возникает после воздействия потенциально травмирующего жизненного события [57]. Хотя ПТСР обычно ассоциируется с военными конфликтами, оно может быть результатом физического или сексуального насилия, жестокого обращения в детстве или в семье, а также воздействия травмирующих событий (например, массовая стрельба из огнестрельного оружия, стихийное бедствие). По данным метаанализа 9 проспективных исследований ($n = 151\,144$), оценивающего связь между ПТСР и возникшей ИБС, коэффициент риска развития ИБС составил 1,61 (95% ДИ 1,46–1,77; $p < 0,0005$), а после учета сопутствующей депрессии – 1,46 (95% ДИ 0,26–1,69; $p < 0,0005$) [58].

В целом психологический стресс, по оценкам, связан с ~40–60% повышенным риском развития ИБС [59]. Абсолютная величина повышенного сердечно-сосудистого риска при стрессе может быть выше у лиц с высоким риском развития ССЗ или с установленным ССЗ, чем у более здоровых людей [44].

Возможные механизмы, с помощью которых хронический психологический стресс может способствовать ССЗ [31, 44, 60–68]:

- хроническая стимуляция симпатического отдела ВНС из-за стресса приводит к повышению АД и развитию гипертонии – одному из основных факторов риска ССЗ;
- повышенный уровень кортизола при хронической активации ГН оси повышает резистентность к инсулину, АД и способствует центральному перераспределению жировой ткани;
- развитие хронического вялотекущего воспаления – потенцирование сосудистого воспаления; хронический стресс в некоторых, хотя и не во всех, исследованиях был связан с повышенным уровнем С-реактивного белка,

воспалительных цитокинов и АД [38, 68]; также считается, что повышенная активация костного мозга, которая была показана у пациентов с повышенным уровнем стресса, приводит к увеличению моноцитов, продуцирующих про-воспалительные цитокины;

■ хронический психологический стресс способствует развитию или, по крайней мере, прогрессированию атеросклероза и может привести к пагубным факторам образа жизни, включая курение (и снижение успеха в прекращении курения), нездоровые привычки в еде, снижение физической активности и сна, более низкой приверженности к медикаментозной терапии (например, антигипертензивным и гиполипидемическим препаратам) и наблюдению у специалиста, увеличивающим вероятность развития ССЗ, а также ожирения, гипергликемии и СД.

Также следует отметить, что были проведены исследования, оценивающие связь между воспринимаемым стрессом и повышенной активностью миндалевидного тела (по оценке с помощью позитронно-эмиссионной томографии /компьютерной томографии). Так, A. Tawakol et al. [68] установили, что высокая метаболическая активность миндалевидного тела (индикатор нервной активности, связанной со стрессом) ассоциирована с повышенной активацией костного мозга и сосудистым воспалением, и что в течение среднего периода наблюдения в 3,7 года она связана с повышенным риском развития ССЗ (ОР 1,59; 95% ДИ 1,27–1,98; $p < 0,0001$) даже после многофакторной корректировки на сердечно-сосудистые факторы риска. Это исследование предполагает, что миндалевидное тело может быть ключевым механистическим звеном в любой причинно-следственной связи между стрессом и ССЗ [68].

Таким образом, частый острый и длительный/хронический стресс потенцирует атеросклероз, метаболическую дисрегуляцию и снижение внимания пациента к собственному здоровью, приводящих к накоплению коморбидных состояний и развитию последующих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий.

УПРАВЛЕНИЕ СТРЕССОМ

Общие принципы управления стрессом (немедикаментозные подходы):

А. Соблюдение гигиены и принципов здорового питания, сбалансированной диеты, в особенности содержащей витамины группы В, витамин А, витамин С (антиоксидант, а также дополнительно уменьшает количество гидрокортизона [69]), незаменимые аминокислоты и магний (снижение уровня высвобождения жирных кислот, регуляция сердечного ритма) [70].

Б. Регулярная физическая активность.

В. Снижение стресса на основе практики осознанности (с англ. «Mindfulness-Based Stress Reduction», MBSR); участники программы MBSR изучают дыхательную гимнастику, техники «сканирования» тела и легкие физические упражнения, включая плавные движения и растяжку (например, занятия хатха-йогой) [71].

Г. Когнитивно-поведенческая терапия – это вид психотерапии, направленный на изменение мыслей, убежде-

ний и восприятий, а также изменение модели поведения, позволяющих снизить уровень стресса [72].

Д. Практика Tai Chi Chuan, сочетающая аэробные упражнения и медитацию, направленные на улучшение психоэмоционального состояния; согласно растущим исследованиям, недавно было показано, что практика Tai Chi Chuan улучшает положительные эмоции и снижает психологический стресс [73].

Управление стрессом на ранних этапах его развития (медикаментозные подходы)

Современный подход к терапии нарушений, ассоциированных со стрессом, предполагает использование комбинированных препаратов, обладающих как седативным, спазмолитическим, так и снотворным эффектом [74]. Достижимое за счет этого комплексное воздействие на центральные и периферические уровни стрессовой системы позволяет своевременно предотвратить гиперактивацию ГН и СМА осей и вероятность развития аллоstaticкой перегрузки, способствуя эффективному контролю стресса. Кроме того, выбор лекарственного препарата с мультимодальным механизмом действия способствует повышению приверженности пациентов к терапии.

Одним из таких препаратов является Валокордин® (Krewel Meuselbach GmbH, Германия) (капли для приема внутрь), активные компоненты которого представлены фенобарбиталом (18,4 мг), этилбромизовалерианатом (18,4 мг/мл) и вспомогательными веществами в виде мятного (1,29 мг) и хмелевого (0,18 мг) масел, оказывающих в комплексе седативный, спазмолитический и снотворный эффекты [75]. В режиме по требованию Валокордин® способствует купированию острых симптомов стресса (состояние нервозности, сердцебиение, чувство нехватки воздуха, мышечное напряжение), приводя к быстрому снижению возбудимости адренергических и холинергических структур и нормализации ЧСС, уровня АД и частоты дыхательных движений.

Имеются сведения, что применение Валокордина® в терапевтических дозах в условиях стресса эффективно помогает справиться с бессонницей, повышенной тревожностью, нервным напряжением и клиническими проявлениями вегетативной дисфункции [74, 75]. По данным В.А. Куташова [74], прием Валокордина® по 15 капель 3 раза в день в течение 3 нед. в составе комплексной терапии у лиц с диагнозом «головная боль напряжения, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» и имеющих влияние профессионального стресса («рабочий» стресс), приводил к нормализации общего физического и психического самочувствия и купированию основных клинических симптомов. При этом вегетотропное и антистрессорное действие не сопровождалось выраженным седативным эффектом и сонливостью, что позволяло успешно использовать этот препарат у работающих пациентов. Также следует отметить, что эффекты от курсовой терапии Валокордином® сохранялись на протяжении 6, 9 и 12 мес. наблюдения у 88,3, 61,1 и 49,9% соответственно [74]. Препарат не оказывал негативного влияния на когнитивные функции, хорошо переносился и не вызывал привыкания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом стресс может оказывать как положительное, так и вредное воздействие. Благоприятное влияние стресса заключается в сохранении гемодинамического равновесия. Однако во многих случаях вредные последствия стресса получают большее внимание, в связи с их ролью в различных патологических состояниях и заболеваниях. Как обсуждалось в этом обзоре, в реакцию организма на стресс вовлечены различные факторы, например, гормоны, нейроэндокринные медиаторы, пептиды и нейротрансмиттеры. Многие расстройства возникают в результате стресса, особенно если стресс сильный и продолжительный. Медицинскому сообществу необходимо лучше понять значительную роль, которую стресс может играть в различных заболеваниях,

особенно с точки зрения его влияния на развитие полиморбидных и коморбидных состояний, и затем лечить пациента соответствующим образом, используя как немедикаментозные (изменение образа жизни, ежедневные физические упражнения, здоровое питание, программы снижения стресса), так и фармакологические терапевтические вмешательства. С точки зрения последнего, следует отметить потенциал применения Валокардина®, использование которого может позволить эффективно управлять стрессом на ранних этапах, не допуская перехода острого стресса в стадию хронического с развитием широкого спектра психических и соматических расстройств.



Поступила / Received 06.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2022

Принята в печать / Accepted 03.10.2022

Список литературы / References

- Russell G., Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(9):525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>.
- Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>.
- Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>.
- Mifsud K.R., Reul J.M.H.M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor-mediated control of genomic responses to stress in the brain. *Stress.* 2018;21(5):389–402. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1456526>.
- McEwen B.S. Stressed or stressed out: what is the difference? *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(5):315–318. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151535/>.
- Baron K.G., Reid K.J. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry.* 2014;26(2):139–154. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.911149>.
- Potter G.D., Skene D.J., Arendt J., Cade J.E., Grant P.J., Hardie L.J. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev.* 2016;37(6):584–608. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1083>.
- Biddie S.C., Conway-Campbell B.L., Lightman S.L. Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):403–412. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker215>.
- Fortin M., Stewart M., Poitras M.E., Almirall J., Maddocks H.A. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med.* 2012;10(2):142–151. <https://doi.org/10.1370/afm.1337>.
- Vancampfort D., Koyanagi A., Ward P.B., Veronese N., Carvalho A.F., Solmi M. et al. Perceived Stress and Its Relationship With Chronic Medical Conditions and Multimorbidity Among 229,293 Community-Dwelling Adults in 44 Low- and Middle-Income Countries. *Am J Epidemiol.* 2017;186(8):979–989. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx159>.
- Boyd C.M., Leff B., Wolff J.L., Yu Q., Zhou J., Rand C., Weiss C.O. Informing clinical practice guideline development and implementation: prevalence of coexisting conditions among adults with coronary heart disease. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(5):797–805. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03391.x>.
- Lehnert T., Heider D., Leicht H., Heinrich S., Corrieri S., Luppa M. et al. Review: health care utilization and costs of elderly persons with multiple chronic conditions. *Med Care Res Rev.* 2011;68(4):387–420. <https://doi.org/10.1177/1077558711399580>.
- Fortin M., Lapointe L., Hudon C., Vanasse A., Ntutu A.L., Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2(51). <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-51>.
- Gallo J.J., Hwang S., Joo J.H., Bogner H.R., Morales K.H., Bruce M.L., Reynolds C.F. 3rd. Multimorbidity, Depression, and Mortality in Primary Care: Randomized Clinical Trial of an Evidence-Based Depression Care Management Program on Mortality Risk. *J Gen Intern Med.* 2016;31(4):380–386. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3524-y>.
- Santiago T., Geenen R., Jacobs J.W., Da Silva J.A. Psychological factors associated with response to treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2015;21(2):257–269. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140825124755>.
- Aikens J.E. Prospective associations between emotional distress and poor outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2472–2478. <https://doi.org/10.2337/dc12-0181>.
- Lavoie K.L., Bouthillier D., Bacon S.L., Lemièrre C., Martin J., Hamid Q. et al. Psychologic distress and maladaptive coping styles in patients with severe vs moderate asthma. *Chest.* 2010;137(6):1324–1331. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1979>.
- Russ T.C., Stamatakis E., Hamer M., Starr J.M., Kivimäki M., Batty G.D. Association between psychological distress and mortality: individual participant pooled analysis of 10 prospective cohort studies. *BMJ.* 2012;345:e4933. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4933>.
- Prior A., Fenger-Grøn M., Larsen K.K., Larsen F.B., Robinson K.M., Nielsen M.G. et al. The Association Between Perceived Stress and Mortality Among People With Multimorbidity: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2016;184(3):199–210. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv324>.
- Agorastos A., Nicolaides N.C., Bozika V.P., Chrousos G.P., Pervanidou P. Multilevel Interactions of Stress and Circadian System: Implications for Traumatic Stress. *Front Psychiatry.* 2020;10:1003. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01003>.
- Thayer J.F., Sternberg E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of autonomic systems. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1088(1):361–372. <https://doi.org/10.1196/annals.1366.014>.
- Nicolaides N.C., Kyrtzi E., Lamprokostopoulou A., Chrousos G.P., Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):6–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25227402/>.
- Chrousos G.P., Charmandari E., Kino T. Glucocorticoid action networks – an introduction to systems biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):563–564. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032026>.
- Gamble K.L., Berry R., Frank S.J., Young M.E. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):466–475. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.78>.
- Gan E.H., Quinton R. Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. *Prog Brain Res.* 2010;181:111–126. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)81007-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)81007-2).
- Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:259–284. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>.
- Agorastos A., Chrousos G.P. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol Psychiatry.* 2022;27(1):502–513. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01224-9>.
- Turner A.I., Smyth N., Hall S.J., Torres S.J., Hussein M., Jayasinghe S.U. et al. Psychological stress reactivity and future health and disease outcomes: A systematic review of prospective evidence. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;114:104599. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104599>.
- Chrousos G.P., Kino T. Glucocorticoid signaling in the cell. Expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1179(1):153–166. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04988.x>.
- Tsigos C., Stefanaki C., Lambrou G.I., Boschiero D., Chrousos G.P. Stress and inflammatory biomarkers and symptoms are associated with bioimpedance measures. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(2):126–134. <https://doi.org/10.1111/eci.12388>.
- Cohen S., Janicki-Deverts D., Miller G.E. Psychological stress and disease. *biAMA.* 2007;298(14):1685–1687. <https://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>.
- Liu Y.Z., Wang Y.X., Jiang C.L. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:316. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00316>.

33. Chaudhuri A. Pathophysiology of stress: a review. *International Journal of Research and Review*. 2019;6(5):199–213. Available at: https://www.researchgate.net/publication/333446271_Pathophysiology_of_Stress_A_Review.
34. Glaser R, Kiecolt-Glaser J.K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(3):243–251. <https://doi.org/10.1038/nri1571>.
35. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer D.H. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(10):1010–1016. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.006>.
36. Heim C, Ehler T, Hellhammer D.H. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(1):1–35. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(99\)00035-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(99)00035-9).
37. Levine G.N. Psychological Stress and Heart Disease: Fact or Folklore? *Am J Med*. 2022;135(6):688–696. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.01.053>.
38. Wirtz P.H., von Känel R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11):111. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0919-x>.
39. Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А. Стресс и стресс-индуцированные расстройства. *Медицинский совет*. 2022;16(2):127–133. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133>.
40. Leor J, Poole W.K., Kloner R.A. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med*. 1996;334(7):413–419. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602153340701>.
41. Meisel S.R., Dayan K.I., Pazuener H., Chetboun I., Arbel Y., David D., Kutz I. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet*. 1991;338(8768):660–661. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91234-L](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91234-L).
42. Steinberg J.S., Arshad A., Kowalski M., Kukar A., Suma V., Vloka M. et al. Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Center attack. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1261–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.032>.
43. Möller J., Theorell T., de Faire U., Ahlbom A., Hallqvist J. Work related stressful life events and the risk of myocardial infarction. Case-control and case-crossover analyses within the Stockholm heart epidemiology programme (SHEEP). *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(1):23–30. <https://doi.org/10.1136/jech.2003.019349>.
44. Kivimäki M., Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):215–229. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.189>.
45. Medina de Chazal H., Del Buono M.G., Keyser-Marcus L., Ma L., Moeller F.G., Berrocal D., Abbate A. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1955–1971. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.072>.
46. Koudouovoh-Tripp P., Hüfner K., Egeler J., Kandler C., Giesinger J.M., Soppe S. et al. Stress Enhances Proinflammatory Platelet Activity: the Impact of Acute and Chronic Mental Stress. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;16(2):500–512. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09945-4>.
47. Marsland A.L., Walsh C., Lockwood K., John-Henderson N.A. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2017;64:208–219. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.011>.
48. Steptoe A., Hamer M., Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2007;21(7):901–912. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.011>.
49. Tousoulis D., Antoniadis C., Kourmalos N., Stefanadis C. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17(4):225–233. <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2006.04.003>.
50. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S., Sliwa K., Zubaid M., Almahmeed W.A. et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17019-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17019-0).
51. Santosa A., Rosengren A., Ramasundarahettige C., Rangarajan S., Gulec S., Chifamba J. et al. Psychosocial Risk Factors and Cardiovascular Disease and Death in a Population-Based Cohort From 21 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2138920. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.38920>.
52. Richardson S., Shaffer J.A., Falzon L., Krupka D., Davidson K.W., Edmondson D. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2012;110(12):1711–1716. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.004>.
53. Matthews K.A., Gump B.B. Chronic work stress and marital dissolution increase risk of posttrial mortality in men from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med*. 2002;162(3):309–315. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.3.309>.
54. Kivimäki M., Pentti J., Ferrie J.E., Batty G.D., Nyberg S.T., Jokela M. et al. Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):705–713. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30140-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30140-2).
55. Sara J.D., Prasad M., Eleid M.F., Zhang M., Widmer R.J., Lerman A. Association Between Work-Related Stress and Coronary Heart Disease: A Review of Prospective Studies Through the Job Strain, Effort-Reward Balance, and Organizational Justice Models. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(9):e008073. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008073>.
56. Kivimäki M., Kawachi I. Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(9):630. <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0630-8>.
57. Levine G.N., Cohen B.E., Commodore-Mensah Y., Fleury J., Huffman J.C., Khalid U. et al. Psychological Health, Well-Being, and the Mind-Heart-Body Connection: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(10):e763–e783. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000947>.
58. Akosile W., Colquhoun D., Young R., Lawford B., Voisey J. The association between post-traumatic stress disorder and coronary artery disease: a meta-analysis. *Australas Psychiatry*. 2018;26(5):524–530. <https://doi.org/10.1177/1039856218789779>.
59. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:337–354. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114452>.
60. Richards J.M., Stipelman B.A., Bornovalova M.A., Daughters S.B., Sinha R., Lejuez C.W. Biological mechanisms underlying the relationship between stress and smoking: state of the science and directions for future work. *Biol Psychol*. 2011;88(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.06.009>.
61. Roohafza H., Kabir A., Sadeghi M., Shokouh P., Ahmadzad-Asl M., Khadem-Maboudi A.A., Sarrafzadegan N. Stress as a risk factor for noncompliance with treatment regimens in patients with diabetes and hypertension. *ARYA Atheroscler*. 2016;12(4):166–171. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28149311/>.
62. Moore C.J., Cunningham S.A. Social position, psychological stress, and obesity: a systematic review. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(4):518–526. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2011.12.001>.
63. Block J.P., He Y., Zaslavsky A.M., Ding L., Ayanian J.Z. Psychosocial stress and change in weight among US adults. *Am J Epidemiol*. 2009;170(2):181–192. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp104>.
64. Wardle J., Chida Y., Gibson E.L., Whitaker K.L., Steptoe A. Stress and adiposity: a meta-analysis of longitudinal studies. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):771–778. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.241>.
65. Liu M.Y., Li N., Li W.A., Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neural Res*. 2017;39(6):573–580. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1317904>.
66. Inoue K., Horwich T., Bhatnagar R., Bhatt K., Goldwater D., Seeman T., Watson K.E. Urinary Stress Hormones, Hypertension, and Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2021;78(5):1640–1647. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17618>.
67. Dar T., Radfar A., Abohashem S., Pitman R.K., Tawakol A., Osborne M.T. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(5):23. <https://doi.org/10.1007/s11936-019-0724-5>.
68. Tawakol A., Ishai A., Takx R.A., Figueroa A.L., Ali A., Kaiser Y. et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet*. 2017;389(10071):834–845. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31714-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31714-7).
69. Anand S.S., Hawkes C., de Souza R.J., Mente A., Dehghan M., Nugent R. et al. Food Consumption and its Impact on Cardiovascular Disease: Importance of Solutions Focused on the Globalized Food System: A Report From the Workshop Convened by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1590–1614. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.050>.
70. Gonzalez M.J., Miranda-Massari J.R. Diet and stress. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37(4):579–589. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.08.004>.
71. Ludwig D.S., Kabat-Zinn J. Mindfulness in medicine. *JAMA*. 2008;300(11):1350–1352. <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1350>.
72. Can Y.S., Iles-Smith H., Chalabianloo N., Ekiz D., Fernández-Álvarez J., Repetto C. et al. How to Relax in Stressful Situations: A Smart Stress Reduction System. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(2):100. <https://doi.org/10.3390/healthcare8020100>.
73. Yao Y., Ge L., Yu Q., Du X., Zhang X., Taylor-Pilae R., Wei G.X. The Effect of Tai Chi Chuan on Emotional Health: Potential Mechanisms and Prefrontal Cortex Hypothesis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:5549006. <https://doi.org/10.1155/2021/5549006>.
74. Куташов В.А. Современный подход к терапии вегетативных расстройств у пациентов в стрессогенных условиях. *Медицинский совет*. 2018;18(2):92–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
75. Куташев В.А. Modern approach to the therapy for autonomic disorders in patients under stressful conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;18(2):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
76. Шавловская О.А. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных состояний. *Медицинский алфавит*. 2017;15(2):28–32. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/185/185>.
77. Shavlovskaya O.A. Therapy of anxiety disorders with herbal drugs. *Medical Alphabet*. 2017;2(15):28–32. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/185/185>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Остроумова О.Д., Полякова О.А.**

Написание текста – **Полякова О.А.**

Обзор литературы – **Полякова О.А., Кроткова И.Ф., Литвинова С.Н.**

Перевод на английский язык – **Полякова О.А.**

Анализ материала – **Полякова О.А., Кроткова И.Ф., Литвинова С.Н.**

Редактирование – **Остроумова О.Д.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Остроумова О.Д.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga D. Ostroumova, Olga A. Polyakova**

Text development – **Olga A. Polyakova**

Literature review – **Olga A. Polyakova, Irina F. Krotkova, Svetlana N. Litvinova**

Translation into English – **Olga A. Polyakova**

Material analysis – **Olga A. Polyakova, Irina F. Krotkova, Svetlana N. Litvinova**

Editing – **Olga D. Ostroumova**

Approval of the final version of the article – **Olga D. Ostroumova**

Информация об авторах:

Полякова Ольга Александровна, к.м.н., 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; docpolyakova.olga@gmail.com

Кроткова Ирина Федоровна, 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; krotira@mail.ru

Литвинова Светлана Николаевна, 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; tanya.lowyer@mail.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой 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; ostroumova.olga@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), 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; docpolyakova.olga@gmail.com

Irina F. Krotkova, 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; krotira@mail.ru

Svetlana N. Litvinova, 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; tanya.lowyer@mail.ru

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head 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; ostroumova.olga@mail.ru

Атипичная депрессия: частота встречаемости симптомов

П.В. Николаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3219-6189>, polinika@inbox.ru

Ю.С. Фофанова², <https://orcid.org/0000-0002-6715-275X>, ioulia2005@yandex.ru

И.А. Никифоров², <https://orcid.org/0000-0002-4991-663X>, narkolog.ipk@mail.ru

П.В. Аронов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-6881-1641>, info@fnkc-fmba.ru

Г.Н. Бельская³, <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

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

² Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

³ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

Введение. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости атипичных форм депрессии, что особенно характерно для амбулаторных вариантов аффективных расстройств. При этом частота встречаемости отдельных атипичных депрессивных симптомов требует уточнения.

Цель. Оценить распространенность отдельных симптомов атипичной депрессии у пациентов с депрессивным синдромом.

Материалы и методы. В исследование включены 87 пациентов в возрасте 18–70 лет с депрессивным синдромом, давших информированное согласие. Критерий включения – результат психометрического обследования с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) (кластера депрессии): пациенты, набравшие более 7 баллов. Критерии исключения: наличие тяжелой соматической и неврологической патологии в стадии декомпенсации, зависимость от психоактивных веществ и алкоголя. В исследовании применялись психометрический и статистический методы. Основным инструментом обследования – стимульный материал в виде таблицы с перечнем атипичных депрессивных симптомов.

Результаты. На основании психометрической оценки пациенты разделены на 2 группы: пациенты с субклинически выраженной депрессией (n = 19), пациенты с клинически выраженной депрессией (n = 68). Среди пациентов с субклинически выраженной депрессией наиболее часто регистрировались повышенная тревожность (89,5%), реактивность настроения (84,2%), гиперсомния (78,9%), гиперфагия (73,7%) и соматизированные симптомы (73,7%). Среди пациентов с клинически выраженной депрессией наиболее часто встречались повышенная тревожность (91,2%), соматизированные симптомы (80,9%), гиперсомния (79,4%) и инвертированный суточный ритм (72,1%).

Выводы. Полученные данные подтверждают высокую распространенность симптомов атипичной депрессии среди пациентов с расстройствами депрессивного спектра. Продемонстрирована частая встречаемость тревожной и соматизированной симптоматики в структуре депрессии, а также гиперсомнии. Представляется актуальным дальнейшее изучение распространенности отдельных симптомов атипичной депрессии.

Ключевые слова: гиперсомния, гиперфагия, соматизированные симптомы, реактивность настроения, инвертированный суточный ритм, свинцовый паралич

Для цитирования: Николаева П.В., Фофанова Ю.С., Никифоров И.А., Аронов П.В., Бельская Г.Н. Атипичная депрессия: частота встречаемости симптомов. *Медицинский совет*. 2022;16(21):106–111. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-106-111>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atypical depression: frequency of symptoms

Polina V. Nikolaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-3219-6189>, polinika@inbox.ru

Yulia S. Fofanova², <https://orcid.org/0000-0002-6715-275X>, ioulia2005@yandex.ru

Igor A. Nikiforov², <https://orcid.org/0000-0002-4991-663X>, narkolog.ipk@mail.ru

Pavel V. Aronov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-6881-1641>, info@fnkc-fmba.ru

Galina N. Belskaya³, <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

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

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of Russian Federal Medical-Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia

³ Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Introduction. The relevance of the study is determined by the increase of atypical forms of depression, which is especially characteristic of outpatient affective disorders. In this case, the frequency of occurrence of individual atypical depressive symptoms requires clarification.

Aim. To determinate the prevalence of atypical symptoms in patients with depressive disorder.

Materials and methods. Patients (87 subjects) with depressive disorder, aged 18–70, who gave inform consent. The selection criterion was the result of psychometric research using The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): the study included patients who scored more than 7 points. Patients with severe organic insufficiency and neurological diseases, alcohol and substance abuse were excluded. The study used clinical psychometric and statistical methods. The main examination tool is stimulus material in the form of a table with a list of atypical depressive symptoms.

Results. Based on the psychometric assessment, patients were divided into two groups: patients with subclinical depression included 19 patients, patients with clinically severe depression included 68 patients. Among patients with subclinical depression, increased anxiety (89.5%), mood reactivity (84.2%), hypersomnium (78.9%), hyperphagia (73.7%) and somatized symptoms (73.7%) were most often recorded. Among patients with clinically pronounced depression, increased anxiety (91.2%), somatized symptoms (80.9%), hypersomnium (79.4%) and inverted daily rhythm (72.1%) were most common.

Conclusion. The data obtained confirm the high prevalence of symptoms of atypical depression among patients with depressive spectrum disorders. The frequent occurrence of anxious and somatized symptoms in the structure of depression, as well as hypersomnia, was demonstrated. It seems relevant to further study the prevalence of separate symptoms of atypical depression.

Keywords: hypersomnia, hyperphagia, somatized symptoms, mood reactivity, inverted circadian mood rhythm, leaden paralysis

For citation: Nikolaeva P.V., Fofanova Y.S., Nikiforov I.A., Aronov P.V., Belskaya G.N. Atypical depression: frequency of symptoms. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(21):106–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-106-111>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, распространенность расстройств депрессивного спектра в популяции в XXI в. прогрессивно увеличивается и в последнее десятилетие составляет по разным оценкам от 10 до 25%¹ [1–3]. Различия в приводимых показателях заболеваемости депрессией связаны с трудностями выявления данной категории пациентов, которые в свою очередь обусловлены в том числе и тем, что до трети пациентов с аффективными расстройствами не обращаются к психиатрам, считая плохое самочувствие слабостью или ассоциируя его с соматическими заболеваниями [4]. Вероятность развития депрессии в течение жизни характеризуется гендерными различиями, составляя 20% для женщин и 12% для мужчин [5]. В подавляющем большинстве случаев депрессия поражает трудоспособное население, манифестируя, как правило, в возрасте от 20 до 40 лет, в связи с чем приводит к весомым экономическим потерям [6]. Депрессия находится на 4-м месте среди инвалидирующих состояний, по данным ВОЗ [5]. Среди психических расстройств депрессия занимает 1-е место по суицидальному риску: до 15% пациентов с депрессией заканчивают жизнь самоубийством [5].

Депрессия характеризуется сниженным настроением, сопровождающимся утратой удовольствия и интересов, изменениями психомоторики и функциональными физическими расстройствами [7]. Депрессивный синдром, согласно каноническим представлениям, включает классическую триаду симптомов – гипотимию (подавленное настроение), идеаторную и моторную заторможенность (снижение мыслительной и двигательной активности) [8]. Вместе с тем

в последнее десятилетие все реже встречаются классические варианты депрессии, особенно в амбулаторном звене, где врачи наиболее часто сталкиваются с атипичными вариантами аффективной патологии [9]. Атипичная депрессия – это форма депрессивного расстройства, в клинической картине которого наряду с типичными проявлениями депрессии отмечаются специфические признаки. К наиболее распространенным симптомам атипичной депрессии, согласно данным русскоязычных литературных источников, относят реактивность настроения, обратный суточный ритм аффекта, гиперфагию и/или повышение массы тела, гиперсомнию, а также тревожную и, согласно мнению ряда исследователей, соматизированную симптоматику [10–15].

Под реактивностью настроения подразумевают состояние, при котором человек интенсивнее обычного реагирует на внешние раздражители и при этом, несмотря на общий сниженный фон настроения, способен в ответ на позитивные события испытывать удовлетворение и получать удовольствие [15, 16]. Гиперфагия – это увеличение аппетита, зачастую приводит к потреблению большего количества пищи, чем требуется для компенсации энергозатрат. Увеличение массы тела в связи с гиперфагией предполагает прибавку в 3–5 кг за последние 3 мес. [15, 16]. Под гиперсомнией понимается сон, продолжительность которого составляет более 10 ч в сут, что наблюдается не менее 3 раз в нед. на протяжении минимум 3 мес. [15, 16]. Еще одним довольно распространенным, относящимся к соматизированным проявлениям, атипичным симптомом депрессии является так называемый «свинцовый паралич», выражающийся в ощущении тяжести или слабости в конечностях, которое для соответствия критериям диагноза должно длиться не менее 1 ч в день и возникать не реже 3 раз в нед. на протяжении минимум 3 мес. [4, 15, 16].

Известно, что атипичные варианты депрессии наиболее характерны для клинической картины биполярного

¹ American Psychiatric Association (APA). *Telepsychiatry Practice Guidelines*. 2020. Available at: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/telepsychiatry/blog/apa-resources-on-telepsychiatry-and-covid-19>.

аффективного расстройства, т. к. при биполярной депрессии чаще, чем при униполярной, встречаются гиперсомния и гиперфагия [17, 18]. Были выделены отличительные признаки пациентов с атипичной депрессией и диагностированным биполярным аффективным расстройством, которые наблюдаются у больных рекуррентной депрессией существенно реже: начало заболевания в более раннем возрасте, отягощенный психическими заболеваниями семейный анамнез, депрессивные эпизоды, характеризующиеся повышенной сенситивностью и тревожностью; более частые суицидальные мысли и попытки суицида, более часто встречаемое злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами [10, 19, 20]. Несмотря на смежность клинических картин атипичной и биполярной депрессии, показано, что атипичные депрессивные симптомы встречаются также в структуре униполярной эндогенной депрессии у 20% больных, как правило, (в 95% случаев) у женщин [21–23]. Самыми часто встречающимися атипичными депрессивными симптомами у пациентов с униполярной депрессией являются гиперсомния, гиперфагия и, как следствие, повышение массы тела, несколько реже наблюдаются ощущение тяжести в конечностях и реактивность настроения [13]. Кроме того, у многих пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством верифицируют аллопатии и атипичные панические приступы, в том числе с включением конверсионной симптоматики, – симптомы, которые некоторые авторы также определяют в рамках атипичной депрессии [1].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, частота встречаемости атипичных форм депрессивной патологии – особенно в амбулаторной практике – в последние годы увеличивается [24, 25]. По данным зарубежных исследований, в начале первого десятилетия XXI в. частота выявления атипичной депрессивной симптоматики при депрессивном расстройстве составляла около 15%, тогда как в последующие годы ее распространенность оценивалась в 29–36%, хотя по некоторым свидетельствам превосходила и эти значения [14, 26]. Тем не менее, несмотря на широкое распространение атипичной депрессии, в отечественной психиатрии данная психопатология не имеет конкретных диагностических критериев. Не выделена она в отдельную нозологическую форму и в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), где обозначена как синдром [27]. В диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders V, DSM-5), в отличие от руководства IV пересмотра, атипичная депрессия представлена самостоятельной категорией, включающей в качестве обязательных признаков реактивность настроения и как минимум два из следующих симптомов: гиперфагию и/или повышение массы тела, гиперсомнию, свинцовый паралич и сенситивность (повышение чувствительности к происходящим событиям и межличностному взаимодействию) [13, 28].

В нескольких исследованиях было показано, что у пациентов с атипичной депрессивной симптоматикой наблюдается лучший терапевтический ответ при использовании группы антидепрессантов, ингибирующих моноаминоксидазу (ИМАО), по сравнению с ответом на трициклические

антидепрессанты [29–31]. Данный феномен был также использован как аргумент в пользу выделения атипичной депрессии в отдельную нозологическую единицу [31]. Тем не менее, в связи с особенностями межлекарственного взаимодействия и нежелательными явлениями, характеризующими терапевтический профиль ИМАО, препаратами выбора в терапии атипичной депрессии, как и в терапии других аффективных расстройств, являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [29, 32].

Атипичная депрессия в используемой сейчас в России МКБ-10 кодируется в соответствии с рекомендациями в рамках следующих нозологических категорий: F32.8 «Другие депрессивные состояния» и F38.8 «Другие уточненные расстройства настроения» [27].

Подытоживая сказанное выше, следует отметить, что увеличение встречаемости неклассических форм депрессии в контексте патоморфоза аффективной патологии представляет собой актуальную проблему для освещения. Проанализировав современные литературные источники, можно констатировать, что, несмотря на частое упоминание в них атипичных симптомов депрессии, их распространенность остается недостаточно изученной и представляется интересным предметом для исследования.

Цель – изучить встречаемость отдельных симптомов атипичной депрессии у пациентов с депрессивным синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор пациентов проводился дистанционно на основании психометрической оценки. В исследование включены пациенты обоих полов, в возрасте от 18 до 70 лет, давшие информированное согласие на исследование. Критерием включения служил результат психометрического обследования с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) (кластера депрессии): в исследование включались пациенты, набравшие более 7 баллов.

Критериями исключения были наличие тяжелой соматической и неврологической патологии в стадии декомпенсации, злокачественных новообразований, системных заболеваний соединительной ткани, зависимость от психоактивных веществ и алкоголя.

В исследовании применялись психометрический и статистический методы. В качестве инструмента обследования использовался стимульный материал в виде таблицы с указанным перечнем атипичных депрессивных симптомов, в которой пациенты должны были отметить те, которые наиболее соответствовали их состоянию. Среди соматизированных симптомов были предложены: головная боль, боль в спине, боль в грудной клетке, боль в животе, ощущение перебоев в сердце, учащенное сердцебиение, ощущение нехватки воздуха, нарушение стула.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы Excel.

В исследование на основании отбора с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) (кластера депрессии) было включено 87 пациентов (61 женщина и 26 мужчин) в среднем возрасте $27,2 \pm 8,6$ года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании психометрической оценки пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выраженности депрессивной симптоматики: 1-я группа – пациенты с субклинически выраженной депрессией, т. е. набравшие 8–10 баллов по шкале HADS (кластера депрессии) – включала 19 пациентов (12 женщин, 7 мужчин, средний возраст $25,8 \pm 7,3$); 2-я группа – пациенты с клинически выраженной депрессией, т. е. набравшие 11 и более баллов по шкале HADS (кластера депрессии) – включала 68 пациентов (49 женщин, 19 мужчин, средний возраст $28,6 \pm 9,9$).

Атипичные депрессивные симптомы наблюдались у всех (100%) пациентов выборки ($n = 87$): у 90,8% ($n = 79$) – тревожные симптомы, у 79,3% ($n = 69$) – гиперсомния и соматизированные симптомы, у 63,2% ($n = 55$) – реактивность настроения, у 62,1% ($n = 54$) – инвертированный суточный ритм, у 42,5% ($n = 37$) – гиперфагия и у 32,2% ($n = 28$) – онемение/тяжесть в конечностях («свинцовый паралич»). Среди соматизированных симптомов наиболее распространенными были: головная боль – 70,1% ($n = 61$), учащенное сердцебиение – 67,8% ($n = 59$), боль в спине – 66,7% ($n = 58$), реже встречались боль в животе – 42,5% ($n = 37$), ощущение перебоев в сердце – 40,2% ($n = 35$), ощущение нехватки воздуха – 35,6% ($n = 31$), нарушение стула – 34,5% ($n = 30$), боль в грудной клетке – 27,6% ($n = 24$).

У 1-й группы пациентов (пациенты с субклинически выраженной депрессией) наиболее часто были зарегистрированы: повышенная тревожность – 89,5% (17 из 19) и реактивность настроения – 84,2% (16 из 19), далее следо-

● **Таблица.** Частота встречаемости атипичных депрессивных симптомов в группах субклинически и клинически выраженной депрессии и в выборке в целом

● **Table.** Atypical depression symptom frequency in the groups of subclinical and clinical depression and in the intent-to-treat population overall

Атипичные депрессивные симптомы	Группа субклинически выраженной депрессии, %	Группа клинически выраженной депрессии, %	Выборка в целом, %
Гиперфагия	73,7	35,3	42,5
Гиперсомния	78,9	79,4	79,3
Реактивность настроения	84,2	57,4	63,2
Тревожные симптомы	89,5	91,2	90,8
Инвертированный суточный ритм	68,4	72,1	62,1
«Свинцовый паралич»	26,3	33,8	32,2
Соматизированные симптомы	73,7	80,9	79,3
• головная боль;	42,1	77,9	70,1
• боль в спине;	26,3	77,9	66,7
• боль в грудной клетке;	15,8	30,9	27,6
• боль в животе;	26,3	47,1	42,5
• ощущение перебоев в сердце;	15,8	47,1	40,2
• учащенное сердцебиение;	52,6	72,1	67,8
• ощущение нехватки воздуха;	63,2	27,9	35,6
• нарушение стула	26,3	36,8	34,5

вали гиперсомния – 78,9% (15 из 19), гиперфагия и соматизированные симптомы – по 73,7% (14 из 19) и инвертированный суточный ритм – 68,4% (13 из 19); наиболее редким симптомом был «свинцовый паралич» – 26,3% (5 из 19). Среди соматизированных симптомов наиболее часто встречались: ощущение нехватки воздуха – 63,2% (12 из 19) и учащенное сердцебиение – 52,6% (10 из 19), далее следовали головная боль – 42,1% (8 из 19), боль в животе и спине и нарушение стула – по 26,3% (5 из 19); наиболее редко наблюдалось ощущение перебоев в сердце и боль в грудной клетке – по 15,8% (3 из 19).

Во 2-й группе (пациенты с клинически выраженной депрессией) наиболее часто встречающимся симптомом также была повышенная тревожность – 91,2% (62 из 68); далее следовали соматизированные симптомы – 80,9% (55 из 68) и гиперсомния – 79,4% (54 из 68), затем инвертированный суточный ритм – 72,1% (49 из 68) и реактивность настроения – 57,4% (39 из 68); реже всего регистрировались гиперфагия – 35,3% (24 из 68) и «свинцовый паралич» – 33,8% (23 из 68). Среди соматизированных симптомов чаще прочих присутствовали головная боль и боль в спине – по 77,9% (53 из 68), далее – учащенное сердцебиение – 72,1% (49 из 68), перебои в работе сердца и боль в животе – по 47,1% (32 из 68), наиболее редко встречающимися симптомами были нарушение стула – 36,8% (25 из 68), боль в грудной клетке – 30,9% (21 из 68) и ощущение нехватки воздуха – 27,9% (19 из 68).

Частота встречаемости атипичных депрессивных симптомов в каждой группе и в выборке в целом представлена в *таблице*.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании все пациенты имели те или иные атипичные депрессивные симптомы. При этом наиболее распространенными оказались тревожные симптомы, гиперсомния, а также соматизированные симптомы, наиболее редким – «свинцовый паралич». Среди соматизированных симптомов преобладали головная боль, боль в спине и учащенное сердцебиение, реже прочих встречались нарушение стула и боль в грудной клетке.

Учитывая неравномерность распределения пациентов в группах с субклинической и клинически выраженной депрессией, говорить о достоверности различий в них невозможно, однако на уровне тенденций можно отметить некоторые расхождения в частоте встречаемости отдельных атипичных депрессивных симптомов в зависимости от тяжести аффективной патологии. Несмотря на то что в обеих группах, как и в выборке в целом, наиболее распространенным симптомом была повышенная тревожность, а наиболее редким – «свинцовый паралич», в группе пациентов с клинически выраженной депрессией существенно реже, чем в группе пациентов с субклинической депрессией, регистрировались гиперфагия и реактивность настроения, при этом несколько чаще встречались инвертированный суточный ритм и соматизированные симптомы. Среди соматизированных симптомов у пациентов с субклинически выраженной депрессией наиболее

распространены были ощущение нехватки воздуха и учащенное сердцебиение, тогда как у пациентов с более тяжелой депрессивной патологией чаще фиксировались болевые синдромы, головная боль и боль в спине, и также учащенное сердцебиение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные подтверждают высокую распространенность симптомов атипичной депрессии среди пациентов с расстройствами депрессивного спектра. Кроме того, еще раз продемонстрирована частая встреча-

емость тревожной и соматизированной симптоматики в структуре депрессии. Интересным выглядит прецедент частого выявления гипертонии у пациентов с депрессивным синдромом. Представляется важным дальнейшее изучение распространенности отдельных симптомов атипичной депрессии, а также информирование о данной проблеме специалистов соматического профиля для своевременной дифференциации атипичных депрессивных симптомов от соматической патологии.



Поступила / Received 26.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.09.2022

Принята в печать / Accepted 13.10.2022

Список литературы / References

1. Аведисова А.С., Марачев М.П. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(3):18–24. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/3/031997-7298201233>.
2. Аведисова А.С., Марачев М.П. Clinical typology of atypical depression in bipolar and unipolar affective disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(3):18–23. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/3/031997-7298201233>.
3. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. *Депрессивное расстройство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 112 с. Режим доступа: <https://medknigaserbis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0013289.pdf>.
4. Maso G.E., Neznanov N.G. *Depressive disorder*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 112 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigaserbis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0013289.pdf>.
5. Медведев В.Э. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):111–116. Режим доступа: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-111-116>.
6. Medvedev V.E. Anxiety and depression in COVID-19: treatment options. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-111-116>.
7. Смулевич А.Б., Тиганов А.С. *Депрессии и коморбидные расстройства*. М.: РАМН НЦПЗ; 1997. 154 с. Режим доступа: <http://www.drlev.ru/book/smulevitch1.pdf>.
8. Smulevich A.B., Tiganov A.S. *Depression and comorbid disorders*. Moscow: Mental Health Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences; 1997. 154 p. (In Russ.) Available at: <http://www.drlev.ru/book/smulevitch1.pdf>.
9. Sadock BJ., Sadock V.A., Ruiz P. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 2 Vol. Set. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2000. 2028 p. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Richard-Loewenstein/publication/292985195_Dissociative_Disorders/links/56b41b1308ae5deb2657ec40/Dissociative-Disorders.pdf.
10. McKnight P.E. The importance of functional impairment to mental health outcomes: A case for reassessing our goals in depression treatment research. *Clin Psychol Rev*. 2009;23(3):243–259. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.01.005>.
11. Краснов В.Н. *Расстройства аффективного спектра*. М.: Практическая медицина; 2011. 431 с. Режим доступа: https://kingmed.info/knigi/Psihiatria/book_2928/Rasstroystva_affektivnogo_spektra-Krasnov_VN-2011.pdf.
12. Krasnov V.N. *Affective spectrum disorders*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011. 431 p. (In Russ.) Available at: https://kingmed.info/knigi/Psihiatria/book_2928/Rasstroystva_affektivnogo_spektra-Krasnov_VN-2011.pdf.
13. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. *Психиатрия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 189 с. Режим доступа: https://kingmed.info/knigi/Psihiatria/book_2668/Psihiatriya-Tsigankov_BD_Ovsyannikov_SA-2011.pdf.
14. Tsygankov B.D., Ovsyannikov S.A. *Psychiatry*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 189 p. (In Russ.) Available at: https://kingmed.info/knigi/Psihiatria/book_2668/Psihiatriya-Tsigankov_BD_Ovsyannikov_SA-2011.pdf.
15. Stewart J. Atypical depression: history and future. *Psychiatr Ann*. 2014;44(12):557–562. <https://doi.org/10.3928/00485713-20141208-04>.
16. Вербицкая М.С., Тювина Н.А., Кренкель Г.Л., Ефремова Е.Н., Столярова А.Е. Атипичная депрессия при биполярном расстройстве: клинический случай. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;6(6):144–150. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-144-150>.
17. Verbitskaya M.S., Tyuvina N.A., Krenkel G.L., Efremova E.N., Stolyarova A.E. Atypical depression in bipolar affective disorder: a clinical case study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;6(6):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-144-150>.
18. Дмитриева Т.Б., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г., Семке В.Я., Тиганов А.С. (ред.). *Психиатрия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 435 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/tr/book/ISBN9785970440179.html>.
19. Dmitrieva T.B., Krasnov V.N., Neznanov N.G., Semke V.YA., Tiganov A.S. (eds.). *Psychiatry. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 435 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/tr/book/ISBN9785970440179.html>.
20. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016;26(3):5–16. Режим доступа: https://psychiatr.ru/files/magazines/2016_09_scp_963.pdf?ysclid=I9dvwj74ni865412849.
21. Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O., Gorobec L.N. Atypical depression: from phenotype to endophenotype. *Russian Society of Psychiatrists*. 2016;26(3):5–16. (In Russ.) Available at: https://psychiatr.ru/files/magazines/2016_09_scp_963.pdf?ysclid=I9dvwj74ni865412849.
22. Петрунько О.В., Швецова А.В., Магонова Е.Г., Хамарханова А.А. Атипичная симптоматика в клинике монополярной депрессии. *Сибирский медицинский журнал*. 2009;5(72):72–75. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/atipichnaya-simptomatika-v-klinike-monopolynoy-endogennoy-depressii>.
23. Petrunko O.V., Shvetsova A.V., Magonova E.G., Hamarhanova A.A. Atypical symptoms in the clinic monopolar endogenous depression. *Siberian Medical Journal*. 2009;5(72):72–75. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/atipichnaya-simptomatika-v-klinike-monopolynoy-endogennoy-depressii>.
24. Тиганов А.С. (ред.). *Психиатрия*. М.: Медицина; 2012. 726 с. Available at: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785225100162.html>.
25. Tiganov A.S. (ed.). *Psychiatry*. Moscow: Meditsina; 2012. 726 p. (In Russ.) Available at: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785225100162.html>.
26. Тювина Н.А., Вербицкая М.С., Столярова А.Е. Атипичная депрессия: критерии выделения, подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):98–103. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-98-103>.
27. Tyuvina N.A., Verbitskaya M.S., Stolyarova A.E. Atypical depression: selection criteria, systematic approaches. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-98-103>.
28. Posternak M.A., Zimmerman M. Symptoms of atypical depression. *Psychiatry Research*. 2001;104(2):175–181. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(01\)00301-8](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(01)00301-8).
29. Pae C.U., Tharwani H., Marks D.M., Masand P.S., Patkar A.A. Atypical depression: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2009;23(12):1023–1037. <https://doi.org/10.2165/11310990-000000000-00000>.
30. Rybakowski J.K., Suwalska A., Ljok D., Rymaszewska J., Kiejna A. Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: results of the Polish DEP-BI study. *Psychopathology*. 2007;40(3):153–158. <https://doi.org/10.1159/000100004>.
31. Akiskal H.S., Benazzi F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *J Affect Disord*. 2005;84(2–3):209–217. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.05.004>.
32. Matza L.S., Revicki D.A., Davidson J.R., Stewart J.W. Depression with atypical features in the national comorbidity survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(8):817–826. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.817>.
33. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Воронина Е.О. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):75–79. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-75-79>.
34. Tyuvina N.A., Balabanova V.V., Voronina E.O. Gender features of depressive disorders in women. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):75–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-75-79>.
35. Тювина Н.А., Коробкова И.Г. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):22–28. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-22-28>.
36. Tyuvina N.A., Korobkova I.G. Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-22-28>.
37. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(2):62–65. <https://doi.org/10.1007/s004060050067>.

24. Benazzi F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry*. 1999;40(1):80–83. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(99\)90081-0](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(99)90081-0).
25. Łojko D., Rybakowski J.K. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13(13):2447–2456. <https://doi.org/10.2147/NDT.S147317>.
26. Thase M.E. Recognition and diagnosis of atypical depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(8):11–16. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17640153/>.
27. Овчаров В.К., Максимова М.В. (ред.). Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. М.: Медицина; 1995. Т. 1, 698 с. Режим доступа: https://mkb10.su/download/mkb10_1_1.pdf?ysclid=l4oe6vzwfq589771961. Available at: https://mkb10.su/download/mkb10_1_1.pdf?ysclid=l4oe6vzwfq589771961. Овчаров В.К., Максимова М.В. (eds.). *International Classification of Diseases and Related Health Problems*. Moscow: Meditsina; 1995. Vol. 1, 698 p. (In Russ.) Available at: https://mkb10.su/download/mkb10_1_1.pdf?ysclid=l4oe6vzwfq589771961.
28. Jeste D.V., Lieberman J.A., Fassler T.D., Peele S.R. *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013. 945 p. 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.
29. Lonnqvist J., Sihvo S., Syvalahti E., Kiviruusu O.J. Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. *J Affect Disorders*. 1994;32(3):169–177. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(94\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0165-0327(94)90015-9).
30. Ravaris C.L., Robinson D.S., Ives J.O., Nies A., Bartlett D. Phenelzine and Amitriptyline in the Treatment of Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(9):1075–1080. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780220113013>.
31. West E.D., Dally P.J. Effects of iproniazid in depressive syndrome. *Br Med J*. 1959;1(1491–1494). <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5136.1491>.
32. Keller J., Schatzberg A.F., Maj M. Current issues in the Classification of Psychotic Major Depression. *Schizophr Bull*. 2007;33(4):877–885. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm065>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Николаева П.В., Фофанова Ю.С., Никифоров И.А.
 Концепция и дизайн исследования – Николаева П.В., Фофанова Ю.С., Никифоров И.А.
 Написание текста – Николаева П.В., Фофанова Ю.С.
 Сбор и обработка материала – Николаева П.В., Фофанова Ю.С.
 Обзор литературы – Николаева П.В., Фофанова Ю.С.
 Перевод на английский язык – Николаева П.В., Фофанова Ю.С.
 Анализ материала – Николаева П.В., Фофанова Ю.С.
 Статистическая обработка – Николаева П.В., Фофанова Ю.С.
 Редактирование – Фофанова Ю.С., Никифоров И.А., Аронов П.В., Бельская Г.Н.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Никифоров И.А., Аронов П.В., Бельская Г.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Polina V. Nikolaeva, Yulia S. Fofanova, Igor A. Nikiforov
 Study concept and design – Polina V. Nikolaeva, Yulia S. Fofanova, Igor A. Nikiforov
 Text development – Polina V. Nikolaeva, Yulia S. Fofanova
 Collection and processing of material – Polina V. Nikolaeva, Yulia S. Fofanova
 Literature review – Polina V. Nikolaeva, Yulia S. Fofanova
 Translation into English – Polina V. Nikolaeva, Yulia S. Fofanova
 Material analysis – Polina V. Nikolaeva, Yulia S. Fofanova
 Statistical processing – Polina V. Nikolaeva, Yulia S. Fofanova
 Editing – Yulia S. Fofanova, Igor A. Nikiforov, Pavel V. Aronov, Galina N. Belskaya
 Approval of the final version of the article – Igor A. Nikiforov, Pavel V. Aronov, Galina N. Belskaya

Информация об авторах:

Николаева Полина Викторовна, студентка, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; polinika@inbox.ru
Фофанова Юлия Сергеевна, старший преподаватель кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии Академии постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; ioulia2005@yandex.ru
Никифоров Игорь Анатольевич, д.м.н., заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии Академии постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; narkolog.ipk@mail.ru
Аронов Павел Владимирович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии Академии постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; info@fnkc-fmba.ru
Бельская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; belskaya@neurology.ru

Information about the authors:

Polina V. Nikolaeva, Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; polinika@inbox.ru
Yulia S. Fofanova, Senior Lecturer of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of Russia's Federal Medical-Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; ioulia2005@yandex.ru
Igor A. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of Russia's Federal Medical-Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; narkolog.ipk@mail.ru
Pavel V. Aronov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of Russia's Federal Medical-Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; info@fnkc-fmba.ru
Galina N. Belskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; belskaya@neurology.ru

Особенности бессонницы у мужчин и женщин в разные возрастные периоды

Н.В. Пизова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

А.В. Пизов², <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>, avpizov@yandex.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 является проблемой общественного здравоохранения и одной из наиболее распространенных жалоб в медицинской практике. Нарушения сна могут проявляться трудностями с засыпанием (бессонница начала сна), поддержанием непрерывности сна (пробуждение посреди ночи и трудности с возвращением ко сну) или слишком ранним пробуждением утром задолго до желаемого времени (ранняя утренняя бессонница). Бессонница может значительно повлиять на дневное функционирование, что приводит к пробуждению утром уставшим, снижению производительности труда, склонности к ошибкам и несчастным случаям, невозможности сосредоточиться, частому дневному сну и низкому качеству жизни. Этиология и патофизиология бессонницы включают генетические, экологические, поведенческие и физиологические факторы. Хотя бессонница может затронуть любую половозрастную группу, женщины и пожилые люди являются более уязвимыми, у них чаще развивается бессонница. Подробная история сна является ключом к оценке бессонницы. Клиницисты должны быть в состоянии распознать нарушения сна и исключить другие расстройства, связанные со сном. Целью лечения бессонницы является улучшение сна и облегчение дистресса или дисфункции, вызванных этим расстройством. Для лечения бессонницы можно использовать психологические методы терапии, медикаментозную терапию или комбинации этих методов. Некоторые поведенческие вмешательства возможно применять в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, но отсутствие обучения этим методам ограничивает их использование. В качестве снотворных используются различные натуральные и безрецептурные препараты, например, препараты на основе мелатонина. Мелатонин был оценен как снотворное в различных дозах, демонстрируя небольшой, но значительный эффект на латентность сна.

Ключевые слова: бессонница, нарушения сна, половозрастные особенности, терапия, мелатонин

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов А.В. Особенности бессонницы у мужчин и женщин в разные возрастные периоды. *Медицинский совет.* 2022;16(21):112–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-112-118>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Peculiarities of insomnia in men and women at different age periods

Nataliia V. Pizova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

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

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

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

Abstract

Insomnia is a public health problem and one of the most common complaints in medical practice. Sleep disturbances may manifest as difficulty falling asleep (sleep-onset insomnia), maintaining sleep continuity (waking in the middle of the night and difficulty going back to sleep) or waking too early in the morning long before the desired time (early morning insomnia). Insomnia can significantly affect daytime functioning, leading to waking up in the morning tired, reduced productivity, a tendency to make mistakes and have accidents, inability to concentrate, frequent daytime sleep and a poor quality of life. The etiology and pathophysiology of insomnia include genetic, environmental, behavioural and physiological factors. Although insomnia can affect any gender and age group, women and the elderly are more vulnerable and are more likely to develop insomnia. A detailed sleep history is key to assessing insomnia. Clinicians must be able to recognise sleep disturbances and rule out other sleep-related disorders. The aim of treating insomnia is to improve sleep and alleviate the distress or dysfunction caused by this disorder. Psychological therapy methods, drug therapy, or combinations of these methods can be used to treat insomnia. Some behavioural interventions are feasible in primary care, but lack of training in these methods limits their use. Various natural and over-the-counter drugs, such as melatonin-based drugs, are used as sleeping pills. Melatonin has been evaluated as a sleeping pill in different doses, demonstrating a small but significant effect on sleep latency.

Keywords: insomnia, sleep disorders, gender and age peculiarities, therapy, melatonin

For citation: Pizova N.V., Pizov A.V. Peculiarities of insomnia in men and women at different age periods. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):112–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-112-118>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сон как физиологический процесс, позволяющий восстановить физическое и психическое здоровье, связан с многочисленными последствиями для населения в целом. Проблемы со сном – одна из самых частых медицинских жалоб. Недостаток сна связан со значительным снижением работоспособности, нарушением дневной функции и увеличением расходов на здравоохранение [1]. Сон является важным биоповеденческим состоянием, которое поддерживает широкий спектр систем, включая, например, иммунную систему, метаболизм и др. Сон жизненно важен для здоровья, настроения, умственной деятельности, качества работы и социальной жизни [2]. Невылеченная бессонница и другие нарушения сна считаются глобальными эпидемиями [3] и могут иметь серьезные последствия для здоровья и поведения (например, развитие кардиологических и метаболических заболеваний, нарушение когнитивных функций и повышенный риск психических расстройств) [2]. Кроме того, недостаток сна связан с повышенным риском несчастных случаев [4].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ФАКТОРЫ РИСКА

Бессонница в широком смысле определяется как неудовлетворенность сном в качественном или количественном отношении. Обычно это связано с одним или несколькими из следующих признаков:

- 1) трудности с засыпанием;
- 2) трудности с поддержанием сна, характеризующиеся частыми пробуждениями или проблемами с возвращением ко сну после пробуждения;
- 3) раннее утреннее пробуждение с невозможностью заснуть¹.

В пятом издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5) подчеркивается, что нарушение сна вызывает клинически значимый дистресс или функциональное нарушение и возникает не менее 3 ночей в неделю в течение не менее 3 мес., несмотря на адекватную возможность сна [5].

Для понимания этиологии и стойкости бессонницы A.J. Spielman et al. выделили предрасполагающие, провоцирующие и закрепляющие факторы, которые в совокупности повышают вероятность развития бессонницы [6].

Предрасполагающие факторы включают демографические, биологические, психологические и социальные характеристики. Отмечены половые различия в частоте развития бессонницы [7]. Разведенные, проживающие отдельно или овдовевшие лица чаще страдают бессон-

ницей, чем люди, состоящие в браке [7]. Низкий уровень образования или дохода в некоторых случаях может способствовать бессоннице [7, 8]. Курение, употребление алкоголя и снижение физической активности являются другими факторами, связанными с более высокими показателями бессонницы, например, у пожилых людей [7, 9].

Провоцирующие факторы включают стрессовые жизненные события или медицинские состояния, которые могут нарушить сон. Так, пожилые люди с респираторными симптомами, физическими недостатками и предполагаемой оценкой своего здоровья от удовлетворительной до плохой подвергаются повышенному риску бессонницы [10]. Такие лекарства, как бета-блокаторы, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты и некоторые другие могут быть одним из факторов, способствующих бессоннице. Несколько исследований показали, что у пациентов с депрессией и генерализованным тревожным расстройством отмечается более высокая частота бессонницы [10–12].

К *закрепляющим* факторам относятся поведенческие, или когнитивные, расстройства, возникающие в результате острой бессонницы. Это, например, чрезмерное пребывание в постели, частый сон, повышенное беспокойство перед сном из-за страха провести еще одну бессонную ночь. В то же время необходимо отметить, что острый эпизод бессонницы не обязательно перерастет в хроническую бессонницу.

БЕССОННИЦА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Бремя бессонницы в США было подробно охарактеризовано в 2008–2009 гг. в рамках Американского исследования бессонницы – общенационального опроса более 10 тыс. участников Национального плана здравоохранения [1, 13, 14]. Более половины взрослых имели проблемы со сном, а 22,1% соответствовали диагностическим критериям бессонницы согласно DSM-IV [13]. Наиболее распространенным симптомом были трудности с поддержанием сна (61%), за которыми следовали ранние утренние пробуждения (2,2%), трудности с засыпанием (7,7%) и невозстанавливающий сон (25,2%) [14]. Общая распространенность бессонницы среди работающих людей составляла 23,2%.

Бессонница была значительно выше у женщин, чем у мужчин (27,1 против 19,7%; $P = 0,001$) [1] – встречается у женщин примерно в 1,41 раза чаще [15]. Женщины на определенных этапах жизни могут быть более уязвимы к ней. Более высокая распространенность бессонницы у женщин начинается в подростковом возрасте и особенно высока в период менопаузы. Это объясняется гормональными изменениями, связанными с уровнями

¹ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR). Available at: <https://psychiatry.org/dsm5>.

таких гормонов, как фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и прогестерон, которые могут играть важную роль в формировании нарушений сна у женщин [16], в подростковом возрасте [17], во время беременности и послеродовом периоде [18] или во время менопаузы [19].

Сообщалось о распространенности бессонницы у 23,6% девочек и у 12,5% мальчиков, диагностированной по критериям DSM-5 у подростков старшего возраста (16–18 лет) [20]. Половые различия в подростковом возрасте проявляются после начала менструаций [21], что позволяет предположить прямое или косвенное влияние гормональных изменений, лежащих в основе полового созревания. Недавняя работа, включающая большую выборку китайских детей и подростков (6–17 лет), также показала взаимосвязь между стадиями пубертатного развития, полом и распространенностью симптомов бессонницы, которые увеличились в 3,6 раза у девочек по сравнению с увеличением в 2,1 раза у мальчиков [22].

У лиц молодого возраста также отмечены половые различия в частоте развития бессонницы. Так, S.Y. Lee et al. отметили, что качество сна у студенток колледжей хуже, чем у студентов (мужского пола) [23]. Исследование с использованием Питтсбургского индекса качества сна (PSQI) показало, что качество сна у женщин в возрасте 20–29 лет было хуже, чем у мужчин [24]. У женщин в возрасте 17–30 лет чаще наблюдались ночные кошмары, позднее засыпание и частые ночные пробуждения [25]. Снижение качества сна, вероятно, было вызвано гормональными циклами у женщин [26, 27].

Женщины во время беременности нередко сталкиваются с проблемами поддержания хорошего качества сна, причем почти половина из них испытывает его клинически значимые нарушения [28]. Недавний метаанализ показал, что примерно 45,7% беременных женщин испытывали нарушения сна [28]. Фрагментарный сон, трудности с засыпанием и частые пробуждения – распространенные жалобы беременных женщин [29]. Это может быть связано с физическими и гормональными изменениями, связанными с беременностью [29, 30]. Рядом авторов отмечено, что нарушение сна усугубляется по мере увеличения сроков беременности [28, 30–32]. Недавно проведенный метаанализ среди рожениц показал, что 67,2% из них испытывают плохое качество сна [33].

Женщины среднего возраста, находящиеся в переходной менопаузе и постменопаузе, чаще сообщают о проблемах со сном, при этом показатели распространенности таких проблем колеблются от 40 до 56%, по сравнению с женщинами в пременопаузе более старшего возраста [19]. Многочисленные исследования показали, что распространенность нарушений сна варьировала от 16 до 42% у женщин в пременопаузе, от 39 до 47% у женщин в перименопаузе и от 35 до 60% у женщин в постменопаузе соответственно [34, 35]. Также показано, что женщины, перенесшие овариэктомию, имели более серьезные нарушения сна по сравнению с женщинами с естественной менопаузой [36–39].

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БЕССОННИЦЫ

Проблемы со сном возникают на протяжении всей жизни [40–42]. Дефицит сна часто встречается у детей и подростков – от 25 до 40% [43, 44]. Распространенность нарушений сна составляет 19,5% среди детей и одинаково распространена среди мальчиков и девочек; среди юношей показатель распространенности составляет 17,4% и выше среди девушек – 19,9% [45]. Другие авторы отметили, что бессонница и связанные с ней нарушения сна часто отмечаются в детском и юношеском возрасте, при этом показатели распространенности оцениваются примерно в 30% среди детей в возрасте 6–12 лет и примерно в 24% среди подростков 13–18 лет [46, 47].

Бессонница является проблемой, которая распространена во всех возрастных группах. Ее распространенность среди студентов колеблется от 9,5 до 27% на основе последних исследований [48, 49]. По данным исследования, проведенного в Иордании, среди студентов-медиков распространенность клинической бессонницы составила 26,0% [50]. Проведенный в декабре 2015 г. систематический обзор показал, что распространенность бессонницы среди студентов университетов варьировала от 9,4 до 38,2%, а средневзвешенная распространенность составила 18,5%, что значительно выше, чем в общей популяции – среди населения в целом она составила 7,4% [51]. В опубликованном в 2022 г. исследовании было показано, что распространенность бессонницы у студентов составила 39,7% [52]. Стресс, необходимость достижения выдающихся результатов, физиологические проблемы со сном в подростковом возрасте и жизнь в общежитиях университетов являются одними из многих факторов, которые могут влиять на режим сна студентов [53].

Численность пожилых людей продолжает быстро увеличиваться – с нынешних 205 млн человек в возрасте старше 60 лет до прогнозируемых 2 млрд к 2050 г.² Одним из наиболее распространенных нарушений сна у пожилых людей является бессонница [54–56]. Сон меняется со старением. В частности, дети спят от 10 до 14 ч в день, в то время как рекомендуемая продолжительность сна для пожилых людей составляет от 7 до 8 ч в день [57]. Многие пожилые люди испытывают неудовлетворенность количеством и качеством сна. По сравнению с молодыми людьми распространенность бессонницы выше у людей среднего и пожилого возраста [58, 59] и увеличивается с возрастом. Частота бессонницы у здоровых пожилых людей колеблется от 5 [10] до 12–25% [60]. Другие исследования предполагают, что этот показатель может достигать 50% [5]. Пожилые люди, как правило, имеют больше проблем с поддержанием сна по сравнению с молодыми людьми [7, 59], что приводит к сокращению общего времени сна и его эффективности. Многие факторы увеличивают риск развития бессонницы у пожилых людей. Они включают экологические (чрезмерный шум, высокая или низкая температура), поведенческие (нерегулярный

² United Nations Department of Economics and Social Affairs: Population Division. World population ageing: 1950–2050. Available at: <http://globalag.igc.org/ruralaging/world/ageingo.htm>.

график сна, употребление алкоголя перед сном), медицинские (прием лекарств, нарушающих сон; апноэ сна) и социальные факторы (выход на пенсию, смерть члена семьи или друга) [61].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Для диагностики бессонницы используются различные методы. Наиболее часто применяются следующие методики [62].

1. Дневник сна – это запись времени сна и бодрствования пациента с соответствующей информацией, обычно в течение нескольких недель. Это делается пациентом и врачом. Дневник является важным инструментом диагностики бессонницы, который помогает в назначении лечения пациентам.

2. Дневная сонливость измеряется с помощью шкалы сонливости Эпворта (the Epworth sleepiness scale). Оценка, лежащая в диапазоне 0–9, считается нормальной, в то время как оценка, лежащая между 10 и 24 баллами, указывает на нарушения сна.

3. Актиграфия используется для контроля или оценки физической активности человека. Это наручные часы, которые носят на запястье.

4. Лабораторная полисомнография применяется для диагностики синдрома обструктивного апноэ сна и для диагностики его различных нарушений, таких как хроническая бессонница, нарколепсия и расстройство поведения во сне.

Целью лечения бессонницы является улучшение качества и (или) количества сна и уменьшение связанных с бессонницей дневных нарушений. Пациент должен участвовать в разработке плана лечения и принятии решений о том, какие цели лечения преследуются, поскольку участие пациента имеет решающее значение для успеха. Выбор лечения зависит от тяжести и продолжительности симптомов бессонницы, сосуществующих расстройств, готовности пациента заниматься поведенческой терапией [61]. Лечение бессонницы включает как нефармакологическую терапию, в частности когнитивно-поведенческую терапию бессонницы, так и ряд фармакологических методов лечения, таких как антагонисты рецепторов орексина, z-препараты, бензодиазепины, селективные антагонисты гистамина H₁, неселективные антигистаминные препараты, агонисты рецепторов мелатонина, антипсихотики, антидепрессанты и противосудорожные средства [62].

Поведенческие вмешательства являются первым направлением лечения бессонницы. 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 [63, 64]. Уже на этапе острой бессонни-

цы важно провести полноценную консультацию по основным элементам КПТ (методики ограничения сна, коррекции негативных убеждений). В контролируемом рандомизированном исследовании показано, что проведение у пациентов с острой бессонницей однократной сессии КПТ (60–70 мин) и ее дальнейшее самостоятельное применение (по изложенной в брошюре программе) позволили через месяц добиться ремиссии бессонницы у 60% пациентов. В контрольной группе частота ремиссии составила всего 15% [65]. Хорошая гигиена сна является одним из компонентов КПТ, которая важна независимо от причины.

В случае необходимости лекарственных средств рекомендуется индивидуальный подход в зависимости от типа бессонницы. Конкретный препарат должен быть выбран в соответствии со следующими направлениями:

- 1) характер симптомов бессонницы;
- 2) цели терапии;
- 3) предыдущие ответы на терапию;
- 4) стоимость;
- 5) комплаентность пациента;
- 6) противопоказания;
- 7) доступность лекарств;
- 8) сопутствующие заболевания;
- 9) возможные побочные эффекты;
- 10) лекарственные взаимодействия [66].

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 [67].

Мелатонин – это гормон, который секретируется шишковидной железой. Мелатонин регулирует циркадный ритм и особенно цикл «сон – бодрствование» за счет связывания рецепторов мелатонина в супрахиазматическом ядре. Добавка экзогенного мелатонина может быть показана при различных нарушениях сна [64]. 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 [64]. Потенцирование мелатонинового сигнала при экзогенном введении мелатонина может оказывать благотворное влияние на сон при некоторых его нарушениях, включая бессонницу [68].

В настоящее время имеется большое количество исследований мелатонина при бессоннице, из которых 24 были клиническими плацебо-контролируемыми [69]. В целом значительное положительное влияние препаратов с немедленным и пролонгированным высвобождением наблюдалось в отношении качества сна, о котором сообщали участники [70–74], начала сна [74, 75]

и утренней бодрости [70, 71]. Учитывая важную роль в регуляции цикла «сон – бодрствование», мелатонин часто используется для улучшения нарушений сна как у здоровых людей, так и с различными заболеваниями [76]. По результатам метаанализа, подготовленного на основании 109 исследований, показана высокая эффективность мелатонина и агонистов мелатониновых рецепторов при инсомнии. В отдельных исследованиях у пациентов наблюдалось в первую очередь снижение латентности сна, а также увеличение общего времени сна и его эффективность [77].

Препараты мелатонина продаются без рецепта, имеют относительно безопасный профиль побочных эффектов и обычно считаются хорошо переносимыми [78].

На российском рынке одним из препаратов, содержащих мелатонин, является Соннован (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг мелатонина). Препарат оказывает адаптогенное, седативное, снотворное действие. Регулирует цикл «сон – бодрствование», способствует организации биологического ритма и нормализации ночного сна, улучшает его качество, ускоряет засыпание, снижает частоту ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает

ощущение вялости, разбитости и усталости при пробуждении. Принимают внутрь в дозе 3 мг 1 раз/сут за 30–40 мин до сна³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бессонница является распространенным расстройством, которое имеет серьезные негативные последствия для пациентов и общества. В настоящее время сообщается о нескольких основных факторах риска бессонницы. Возраст и пол являются наиболее четко определенными факторами риска. Распространенность бессонницы возрастает среди женщин и пожилых людей. При ней эффективны как поведенческие, так и фармакологические методы лечения. В настоящее время назначение конкретных снотворных средств зависит от индивидуальных симптомов бессонницы и сопутствующих заболеваний.

Поступила / Received 26.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2022

Принята в печать / Accepted 15.10.2022

³ Государственный реестр лекарственных средств. Соннован. Номер регистрации ЛП-003425, дата регистрации 25.01.2016. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=85040e9c-5539-466f-94e9-b2f3d77a4bd7.

Список литературы / References

- 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>.
- Gencarelli A., Sorrell A., Everhart C.M., Zurlinden T., Everhart D.E. Behavioral and exercise interventions for sleep dysfunction in the elderly: a brief review and future directions. *Sleep Breath*. 2021;25(4):2111–2118. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02329-9>.
- Chattu V.K., Gholizadeh M., Shapiro C.M. Estimation of costs and cost-effectiveness of detecting undiagnosed sleep disorders among chronic disease patients: a typical gp setting in Toronto. *Sleep Med*. 2019;64(1):S345–S346. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.964>.
- De Mello M.T., Narciso F.V., Tufik S., Paiva T., Spence D.W., Bahammam A.S. et al. Sleep disorders as a cause of motor vehicle collisions. *Int J Prev Med*. 2013;4(3):246–257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3634162/>.
- Patel D., Steinberg J., Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(6):1017–1024. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7172>.
- 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).
- 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>.
- Patel N.P., Grandner M.A., Xie D., Branas C.C., Gooneratne N. "Sleep disparity" in the population: poor sleep quality is strongly associated with poverty and ethnicity. *BMC Public Health*. 2010;10:475. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-475>.
- Morgan K. Daytime activity and risk factors for late-life insomnia. *J Sleep Res*. 2003;12(3):231–238. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2003.00355.x>.
- Foley D.J., Monjan A., Simonsick E.M., Wallace R.B., Blazer D.G. Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep*. 1999;22(Suppl. 2):S366–372. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10394609/>.
- Foley D.J., Monjan A.A., Izmirlian G., Hays J.C., Blazer D.G. Incidence and remission of insomnia among elderly adults in a biracial cohort. *Sleep*. 1999;22(Suppl. 2):S373–378. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10394610/>.
- Brenes G.A., Miller M.E., Stanley M.A., Williamson J.D., Knudson M., McCall W.V. Insomnia in older adults with generalized anxiety disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(6):465–472. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e3181987747>.
- 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, Second Edition criteria: results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry*. 2011;69(6):592–600. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.023>.
- 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/SLEEP1150>.
- Zhang B., Wing Y.K. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*. 2006;29(1):85–93. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.1.85>.
- Kische H., Ewert R., Fietze I., Gross S., Wallaschofski H., Völzke H. et al. Sex Hormones and Sleep in Men and Women From the General Population: A Cross-Sectional Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3968–3977. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1832>.
- Calhoun S.L., Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A.N., Liao D., Bixler E.O. Prevalence of insomnia symptoms in a general population sample of young children and preadolescents: gender effects. *Sleep Med*. 2014;15(1):91–95. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.08.787>.
- Kızılırmak A., Timur S., Kartal B. Insomnia in pregnancy and factors related to insomnia. *ScientificWorldJournal*. 2012;197093. <https://doi.org/10.1100/2012/197093>.
- Kravitz H.M., Ganz P.A., Bromberger J., Powell L.H., Sutton-Tyrrell K., Meyer P.M. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause*. 2003;10(1):19–28. <https://doi.org/10.1097/00042192-200310010-00005>.
- Hysing M., Pallesen S., Stormark K.M., Lundervold A.J., Sivertsen B. Sleep patterns and insomnia among adolescents: a population-based study. *J Sleep Res*. 2013;22(5):549–556. <https://doi.org/10.1111/jsr.12055>.
- Johnson E.O., Roth T., Schultz L., Breslau N. Epidemiology of DSM-IV insomnia in adolescence: lifetime prevalence, chronicity, and an emergent gender difference. *Pediatrics*. 2006;117(2):e247–256. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2629>.
- Zhang J., Chan N.Y., Lam S.P., Li S.X., Liu Y., Chan J.W. et al. Emergence of Sex Differences in Insomnia Symptoms in Adolescents: A Large-Scale School-Based Study. *Sleep*. 2016;39(8):1563–1570. <https://doi.org/10.5665/sleep.6022>.

23. Lee S.Y., Wuertz C., Rogers R., Chen Y.P. Stress and sleep disturbances in female college students. *Am J Health Behav.* 2013;37(6):851–858. <https://doi.org/10.5993/AJHB.37.6.14>.
24. Doi Y., Minowa M., Uchiyama M., Okawa M. Subjective sleep quality and sleep problems in the general Japanese adult population. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;55(3):213–215. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2001.00830.x>.
25. Coren S. The prevalence of self-reported sleep disturbances in young adults. *Int J Neurosci.* 1994;79(1-2):67–73. <https://doi.org/10.3109/00207459408986068>.
26. Lee S.Y., Vasireddi M., Chen Y.P., Wang Y.T., Hilliard J. PNI Biomarkers and Health Outcomes in College Women. *Healthcare (Basel).* 2014;2(2):207–219. <https://doi.org/10.3390/healthcare2020207>.
27. Xing X., Xue P., Li S.X., Zhou J., Tang X. Sleep disturbance is associated with an increased risk of menstrual problems in female Chinese university students. *Sleep Breath.* 2020;24(4):1719–1727. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02105-1>.
28. Sedov I.D., Cameron E.E., Madigan S., Tomfohr-Madsen L.M. Sleep quality during pregnancy: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:168–176. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.005>.
29. Kim K.T., Cho Y.W., Bae J.G. Quality of sleep and quality of life measured monthly in pregnant women in South Korea. *Sleep Breath.* 2020;24(3):1219–1222. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02041-0>.
30. Ko Y.L., Lin P.C., Chen S.C. Stress, sleep quality and unplanned Caesarean section in pregnant women. *Int J Nurs Pract.* 2015;21(5):454–461. <https://doi.org/10.1111/ijn.12267>.
31. Tan L., Zou J., Zhang Y., Yang Q., Shi H. A Longitudinal Study of Physical Activity to Improve Sleep Quality During Pregnancy. *Nat Sci Sleep.* 2020;12:431–442. <https://doi.org/10.2147/NSS.S253213>.
32. Lee H., Kim K.E., Kim M.Y., Park C.G. Cluster Analysis of the Combined Association of Sleep and Physical Activity with Healthy Behavior and Psychological Health in Pregnant Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):2185. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042185>.
33. Yang Y., Li W., Ma T.J., Zhang L., Hall B.J., Ungvari G.S., Xiang Y.T. Prevalence of Poor Sleep Quality in Perinatal and Postnatal Women: A Comprehensive Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Psychiatry.* 2020;11:161. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00161>.
34. Attarian H., Hachul H., Guttuso T., Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. *Menopause.* 2015;22(6):674–684. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000348>.
35. Lee J., Han Y., Cho H.H., Kim M.R. Sleep Disorders and Menopause. *J Menopausal Med.* 2019;25(2):83–87. <https://doi.org/10.6118/jmm.19192>.
36. Xu Q., Lang C.P. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2014;21(12):1301–1318. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000240>.
37. Kravitz H.M., Zhao X., Bromberger J.T., Gold E.B., Hall M.H., Matthews K.A., Sowers M.R. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep.* 2008;31(7):979–990. <https://doi.org/10.5665/sleep/31.7.979>.
38. Tom S.E., Kuh D., Guralnik J.M., Mishra G.D. Self-reported sleep difficulty during the menopausal transition: results from a prospective cohort study. *Menopause.* 2010;17(6):1128–1135. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181dd55b0>.
39. Kuh D.L., Hardy R., Wadsworth M. Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(12):1419. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11016.x>.
40. Gregory A.M., Sadeh A. Sleep, emotional and behavioral difficulties in children and adolescents. *Sleep Med Rev.* 2012;16(2):129–136. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.03.007>.
41. Jausse I., Dauvilliers Y., Ancelin M.L., Dartigues J.F., Tavernier B., Touchon J. et al. Insomnia symptoms in older adults: associated factors and gender differences. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(1):88–97. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181e049b6>.
42. Liu Y., Croft J.B., Wheaton A.G., Perry G.S., Chapman D.P., Strine T.W. et al. Association between perceived insufficient sleep, frequent mental distress, obesity and chronic diseases among US adults, 2009 behavioral risk factor surveillance system. *BMC Public Health.* 2013;13:84. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-84>.
43. Maski K., Owens J.A. Insomnia, parasomnias, and narcolepsy in children: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2016;15(11):1170–1181. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30204-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30204-6).
44. Kansagra S. Sleep Disorders in Adolescents. *Pediatrics.* 2020;145(Suppl. 2):S204–S209. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-20561>.
45. Barclay N.L., Gehrman P.R., Gregory A.M., Eaves L.J., Silberg J.L. The heritability of insomnia progression during childhood/adolescence: results from a longitudinal twin study. *Sleep.* 2015;38(1):109–118. <https://doi.org/10.5665/sleep.4334>.
46. Combs D., Goodwin J.L., Quan S.F., Morgan W.J., Shetty S., Parthasarathy S. Insomnia, Health-Related Quality of Life and Health Outcomes in Children: A Seven Year Longitudinal Cohort. *Sci Rep.* 2016;6:27921. <https://doi.org/10.1038/srep27921>.
47. De Zambotti M., Goldstone A., Colrain I.M., Baker F.C. Insomnia disorder in adolescence: Diagnosis, impact, and treatment. *Sleep Med Rev.* 2018;39:12–24. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.009>.
48. Taylor D.J., Bramoweth A.D., Grieser E.A., Tatum J.I., Roane B.M. Epidemiology of insomnia in college students: relationship with mental health, quality of life, and substance use difficulties. *Behav Ther.* 2013;44(3):339–348. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2012.12.001>.
49. Gaultney J.F. The prevalence of sleep disorders in college students: impact on academic performance. *J Am Coll Health.* 2010;59(2):91–97. <https://doi.org/10.1080/07448481.2010.483708>.
50. Alqudah M., Balousha S.A.M., Al-Shboul O., Al-Dwairi A., Alfaqih M.A., Alzoubi K.H. Insomnia among Medical and Paramedical Students in Jordan: Impact on Academic Performance. *Biomed Res Int.* 2019;7136906. <https://doi.org/10.1155/2019/7136906>.
51. Jiang X.L., Zheng X.Y., Yang J., Ye C.P., Chen Y.Y., Zhang Z.G., Xiao Z.J. A systematic review of studies on the prevalence of insomnia in university students. *Public Health.* 2015;129(12):1579–1584. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2015.07.030>.
52. Carrión-Pantoja S., Prados G., Chouchou F., Holguín M., Mendoza-Vincent A., Expósito-Ruiz M., Fernández-Puerta L. Insomnia Symptoms, Sleep Hygiene, Mental Health, and Academic Performance in Spanish University Students: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2022;11(7):1989. <https://doi.org/10.3390/jcm11071989>.
53. Carskadon M.A., Acebo C., Jenni O.G. Regulation of adolescent sleep: implications for behavior. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1021:276–291. <https://doi.org/10.1196/annals.1308.032>.
54. Morin C.M., Benca R. Chronic insomnia. *Lancet.* 2012;379(9821):1129–1141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60750-2).
55. 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>.
56. 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>.
57. Hirshkowitz M., Whiton K., Albert S.M., Alessi C., Bruni O., DonCarlos L. et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health.* 2015;1(1):40–43. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2014.12.010>.
58. Blay S.L., Andreoli S.B., Gastal F.L. Prevalence of self-reported sleep disturbance among older adults and the association of disturbed sleep with service demand and medical conditions. *Int Psychogeriatr.* 2008;20(3):582–595. <https://doi.org/10.1017/S1041610207006308>.
59. Leblanc M.F., Desjardins S., Desgagné A. Sleep problems in anxious and depressive older adults. *Psychol Res Behav Manag.* 2015;8:161–169. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S80642>.
60. Montgomery P. Treatments for sleep problems in elderly people. *BMJ.* 2002;325(7372):1049. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7372.1049>.
61. Brewster G.S., Riegel B., Gehrman P.R. Insomnia in the Older Adult. *Sleep Med Clin.* 2018;13(1):13–19. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.002>.
62. Porwal A., Yadav Y.C., Pathak K., Yadav R. An Update on Assessment, Therapeutic Management, and Patents on Insomnia. *Biomed Res Int.* 2021;6068952. <https://doi.org/10.1155/2021/6068952>.
63. 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: A American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307–349. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>.
64. 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>.
65. 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>.
66. Lie J.D., Tu K.N., Shen D.D., Wong B.M. Pharmacological Treatment of Insomnia. *P T.* 2015;40(11):759–771. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634348/>.

67. 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>.
68. Auld F., Maschauer E.L., Morrison I., Skene DJ., 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.smr.2016.06.005>.
69. 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>.
70. 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>.
71. 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>.
72. 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>.
73. 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>.
74. Wade A.G., Ford I., Crawford G., McConnachie A., 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;8:51. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-51>.
75. 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>.
76. 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>.
77. Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J., Norrie G., Zhdanova I., Ben-Shushan A., Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2005;9(1):41–50. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.06.004>.
78. 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, 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

Information about the authors:

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

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

Персонализированный подход к лечению инсомнии у пациентов с хронической болью в спине

Ф.И. Девликамова, <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>, fdevlikamova@mail.ru

Д.Х. Хайбуллина✉, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

Резюме

Нарушения сна и болевые синдромы в области спины часто встречаются в практике врачей разных специальностей. Нередко эти два состояния являются коморбидными. Нарушения сна могут носить как острый, так и хронический характер. Для верификации состояния инсомнии предложены диагностические критерии (Международная классификация расстройств сна 3-го пересмотра). Терапия нарушений сна является сложной задачей и включает в себя, в первую очередь, немедикаментозные подходы (гигиена сна, психотерапевтические методики и т. д.), эффект которых оценивается как наиболее стойкий. Медикаментозная терапия рассматривается в качестве поддержки нелекарственных методов с использованием нескольких групп препаратов. Одним из хорошо известных и перспективных препаратов считается доксиламин, являющийся блокатором гистаминовых H₁-рецепторов. В статье описаны два клинических случая пациентов с болью в спине и сопутствующими нарушениями сна. Для купирования болевого синдрома в обоих случаях назначалась стандартная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями, включающая нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, витамины группы В, лечебную физкультуру. С целью нормализации ночного сна дополнительно был рекомендован препарат доксиламина в дозе, рекомендуемой производителем. Однако у второй пациентки при приеме стандартной дозы появилась утренняя сонливость, которая потребовала снижения дозировки. Прием доксиламина в меньшей дозировке эффективно купировал расстройства сна и не вызывал развития сонливости и заторможенности.

Ключевые слова: болевой синдром, коморбидные состояния, сон, нарушения сна, блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов, доксиламин

Для цитирования: Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х. Персонализированный подход к лечению инсомнии у пациентов с хронической болью в спине. *Медицинский совет*. 2022;16(21):120–126. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-120-126>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A personalized approach to insomnia treatment in patients with chronic back pain

Farida I. Devlikamova, <https://orcid.org/0000-0003-4411-7051>, fdevlikamova@mail.ru

Dina H. Khaibullina✉, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, dina.khaibullina@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Sleep disorders and back pain are often found in the practice of various doctors specialties. Often these two conditions are comorbid. Sleep disorders can be both acute and chronic. To verify the state of insomnia, diagnostic criteria (MKRS-3) are proposed. Sleep disorder therapy is a complex task and includes non-drug approaches (sleep hygiene, psychotherapeutic techniques, etc.) with more lasting effect. Drug therapy is considered as additional method of treatment using several groups of drugs. Doxylamine H₁-receptor antagonists, is one of the well-known and promising drugs. The article describes two clinical cases of patients with back pain and concomitant sleep disorders. To relieve pain in both cases, standard therapy was prescribed, including NSAIDs, a muscle relaxants, B vitamins, and physiotherapy exercises. In order to normalize night sleep, the Doxylamine was additionally in a standard dosage. However, the second patient developed morning sleepiness while taking the standard dose, which required a dose reduction. Taking Doxylamine at a lower dosage effectively stopped sleep disorders and did not cause the development of drowsiness and lethargy.

Keywords: pain syndrome, comorbid conditions, sleep, sleep disorders, histamine H₁-receptor antagonists, doxylamine

For citation: Devlikamova F.I., Khaibullina D.H. A personalized approach to insomnia treatment in patients with chronic back pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):120–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-120-126>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине (БС) является актуальной проблемой современной медицины и остается одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью [1]. Хронические БС преимущественно имеют скелетно-мышечную (неспецифическую) природу и связаны с поражением различных структур: фасеточных суставов, межпозвонкового диска, связочного и мышечного аппарата [2, 3]. Большое значение в реализации хронических болевых синдромов играют коморбидные состояния, среди которых чаще всего встречаются нарушения сна [4, 5].

Распространенность нарушений сна как болезни в популяции достигает 15% [6], при этом эпизодические инсомнии встречаются у 85% населения [7]. Под понятием «инсомния» понимается состояние неудовлетворенности качеством сна, его продолжительностью, нарушением самочувствия. В международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3) дается следующее определение инсомнии: «Инсомния (бессонница) представляет собой клинический синдром, который характеризуется жалобами на расстройство ночного сна (трудности инициации, поддержания сна или пробуждение раньше желаемого времени) и связанные с этим нарушения в период дневного бодрствования, возникающие даже когда времени и условий для сна достаточно» [8]. Диагноз острой инсомнии ставится

в случае соответствия диагностическим критериям инсомнии при продолжительности расстройств не более 3 мес. и наличия определяемого фактора (стрессовая ситуация, межличностный конфликт, неблагоприятные жизненные события, изменения внешнего окружения). О хронической инсомнии говорится в случае повторения эпизодов нарушения сна не менее 3 раз в нед. и продолжительностью более 3 мес. Хроническая инсомния включает в себя несколько подтипов: психофизиологический, идиопатический, парадоксальный, инсомнию при нарушении гигиены сна, при психических расстройствах, при заболеваниях внутренних органов, при приеме лекарственных или других препаратов. В раздел хронической инсомнии включена также детская поведенческая инсомния. Диагноз «Неуточненные расстройства сна» является временным (предварительным) и требует дальнейшего дообследования и наблюдения пациента. Диагностические критерии инсомнии согласно МКРС-3 [8] приведены на рисунке.

Инсомния оказывает негативное влияние на многие аспекты жизнедеятельности, что в первую очередь касается психологического состояния (лабильность настроения, усталость, повышенная тревожность, депрессия) и когнитивных функций (расстройства внимания, запоминания) [9–13]. Кроме того, проведенные в последние годы исследования показывают, что взаимоотношения нарушений сна и болевых синдромов гораздо сложнее, чем считалось ранее. С одной стороны, инсомния

● **Рисунок.** Диагностические критерии инсомнии (МКРС-3)

● **Figure.** Diagnostic criteria for insomnia (International Classification of Sleep Disorders-3)

А Пациент или его близкие отмечают одно или более из следующего

- Трудности при засыпании (инициации сна)
- Трудности поддержания сна (частые пробуждения)
- Окончательное пробуждение ранее желаемого времени
- Нежелание (сопротивление) спать по соответствующему графику
- Нарушения сна без участия родителей или другого человека

В Наличие одной или нескольких из следующих проблем в течение дня, связанных с нарушением ночного сна

- Усталость, общее недомогание
- Нарушение внимания, концентрации или ухудшение памяти
- Нарушения в семейных, социальных отношениях, появление трудностей в работе или обучении
- Нарушение настроения, раздражительность
- Дневная сонливость
- Поведенческие проблемы (например, гиперактивность, импульсивность, агрессия)
- Снижение мотивации, энергичности, инициативности
- Подверженность ошибкам, несчастным случаям
- Неудовлетворенность и беспокойство по поводу своего сна

С Вышеперечисленные жалобы не могут быть объяснены недостаточным временем или комфортными условиями места, отведенными для сна

Д Нарушение сна и сопутствующие дневные симптомы наблюдаются не менее 3 раз в нед.

Е Нарушение сна и сопутствующие дневные симптомы присутствуют в течение 3 мес. (для хронической инсомнии)

Ф Проблемы сна и бодрствования нельзя объяснить наличием другого расстройства

является фактором риска увеличения частоты болевых приступов и хронизации болевого синдрома [14–18], с другой стороны, боль в спине сама может приводить к развитию нарушений сна [19, 20]. Следует отметить, что в структуре ночных болей БС занимает ведущую позицию и составляет 64% [21]. Распространенность нарушений сна при хронической БС достаточно высока – практически у половины пациентов [22–24], и встречается в 2,4 раза чаще по сравнению с общей популяцией [22]. Нарушения сна входят в состав так называемых «желтых флагов», являясь фактором хронизации болевого синдрома, в том числе и за счет появления симптомов депрессии [25, 26]. Пациенты с хронической БС страдают разными вариантами расстройств сна. Немногочисленные работы с использованием полисомнографии, посвященные верификации структуры инсомнии при хронических болевых синдромах, показали уменьшение длительности дельта-сна [27] и преобладание интрасомнических расстройств – у 48% пациентов, пресомнические расстройства регистрировались в 25% случаев и постсомнические – у 17% пациентов [24]. Жалобы на нарушения сна предъявляли до 22% пациентов с болью в спине, в то время как при проведении полисомнографии изменение структуры ночного сна выявлено у 48%. У пациентов с хронической БС отмечаются частые эпизоды ночного пробуждения длительностью более 5 мин, связанные с усилением болевого синдрома или дискомфорта, что требовало смены позы. В результате уменьшается не только общее время сна, но и ухудшается индекс его эффективности [24].

M. Tommaso et al. в 2014 г. выдвинули гипотезу об общих механизмах формирования нарушений сна и процессов центральной сенситизации при хронической боли [27].

С целью иллюстрации важности и необходимости коррекции нарушений сна у пациентов с хронической БС приводим два клинических примера.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка К. 37 лет обратилась за консультативной помощью с жалобами на боль в нижней части спины (БНЧС), иррадиирующую в правую ногу по заднебоковой поверхности бедра и голени, которая возникала и усиливалась при движении, а также при длительной статической нагрузке. Характер болевого синдрома не зависел от времени суток. Боль уменьшалась в положении лежа, но при попытке сменить положение тела, вновь усиливалась. Из анамнеза удалось уточнить, что БНЧС пациентка страдает в течение последних 10 лет. Впервые болевой синдром появился во время беременности и в дальнейшем обострения повторялись с частотой 1 раз в 1,5–2 года. Длительность обострений колебалась от 2 до 5 нед. В качестве провоцирующих факторов выступали резкие неподготовленные движения, подъем тяжести либо переохлаждение. Пациентка была обследована, и при очередном эпизоде обострения 1,5 года назад было проведено МР-исследование.

По данным нейровизуализации: МР – признаки остеохондроза Th_{xi}-S_i; спондилез на этом же уровне; парамедиальная грыжа диска L_v-S_i с компрессией корешка S_i справа; начальные проявления деформирующего спондилоартроза L_i-S_i; антеспондилолистез I степени на уровне L_{iii-iv-v}. В результате была диагностирована грыжа межпозвонкового диска (МПД) L_v-S_i с радикулопатией S_i справа. Последнее обострение развивалось 3 мес. назад на фоне физической перегрузки. Пациентка предприняла попытку самостоятельного лечения (прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в таблетированной и топической формах, миорелаксанта), но в связи с отсутствием эффекта и появлением нарушений сна, была вынуждена обратиться за помощью к неврологу по месту жительства. Инсомнические расстройства проявлялись в частых ночных пробуждениях, невозможности быстро заснуть, дневной сонливости, которые пациентка связывала с усилением боли в спине при попытке повернуться в кровати. Из дополнительных жалоб пациентка отмечала быструю утомляемость, снижение работоспособности, повышенную раздражительность. Соматический статус не отягощен. Физикальное исследование выявило выраженность боли по ВАШ – 6 баллов, исследование по опроснику DN 4 дало результат 3 балла из 10. Телосложение правильное, нормостеническое. Походка анталгическая с укорочением фазы опоры на правую ногу. При исследовании статики диагностировано: во фронтальной плоскости – остановленное падение влево, в сагиттальной плоскости – горизонтальное положение таза, выпрямление поясничного лордоза. При проведении глобальных двигательных тестов выявлено ограничение флексии, латерофлексии влево. Из дополнительных тестов положительный результат справа показали флекссионный тест, тесты Патрика и Жиллета, а также провокационные тесты на дисфункцию крестцово-подвздошных суставов (КПС) по Laslett (3 из 5). Пальпаторно: умеренно выраженная болезненность остистых отростков поясничных позвонков, выраженная болезненность КПС справа, повышение тонуса и выраженная болезненность с наличием миофасциальных триггерных зон (МФТЗ) квадратной мышцы поясницы, средней и малой ягодичной мышц справа; болезненность области многораздельного треугольника справа. Пальпация МФТЗ вызывала появление болевого синдрома, идентичного «рисунку боли» пациентки. В неврологическом статусе отмечалось снижение рефлекса с ахиллова сухожилия справа (анализ амбулаторной карты показал, что данное изменение стабильно сохранялось в течение последних 3 лет), зона чувствительных нарушений не соответствовала определенному дерматому и была представлена в виде парестезии. Следует отметить, что при пальпации имеющихся у пациентки МФТЗ чувствительные нарушения провоцировались в зоне проекции отраженной боли. В результате пациентке был выставлен диагноз: «Боль в нижней части спины (M54.5). Дисфункция КПС справа. Синдром многораздельного треугольника справа. Миофасциальный болевой синдром

в квадратной мышце поясницы, малой и средней ягодичных мышцах справа. Нестабильность поясничного отдела позвоночника. Грыжа межпозвонкового диска L₅-S₁. Резидуальная радикулопатия S₁ справа. Инсомния». Пациентке была назначена терапия, включающая воздействие на болевой синдром и сопутствующий воспалительный процесс (НПВП, витамины группы В в качестве ко-анальгетика, препарат группы медленно действующих симптоматических средств (МДСС)), борьба с МФТЗ (миорелаксант, фонофорез с глюкокортикостероидом, мягкотканевые техники мануальной терапии). С целью нормализации сна проводилась когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и в качестве медикаментозной поддержки был рекомендован прием препарата Валокордин-Доксиламин в стандартной дозировке 22 капли за 60 мин до сна. Через 1 нед. была оценена эффективность терапии. Пациентка отметила уменьшение интенсивности болевого синдрома, улучшение процесса засыпания, уменьшение раздражительности. Выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) снизилась до 3 баллов, что подтверждало адекватность назначенной терапии и позволило продолжить лечение. Еще через 7 дней был проведен осмотр пациентки, который показал положительную динамику: снижение степени выраженности болевого синдрома до 1 балла, что позволило отменить НПВП, миорелаксант, витамины группы В; восстановление продолжительности ночного сна, отсутствие трудности при засыпании послужили поводом для отмены Валокордина-Доксиламина. Однако, учитывая хроническое течение болевого синдрома и неполное купирование последствий нарушения сна, было рекомендовано продолжить КПТ, прием МДСС и рекомендовано начать занятия лечебной физкультурой по индивидуальной программе.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Молодая женщина 20 лет, студентка, обратилась за медицинской помощью с жалобами на боли в шее и области левого надплечья с иррадиацией до локтя. Появление боли пациентка связывала с длительной (по 10–12 ч) статической нагрузкой в виде работы за компьютером в течение недели. Кроме того, пациентка предъявляла жалобы на чувство усталости, скованности, дискомфорта в межлопаточной области, задней поверхности шеи, надплечьях, которые уменьшались при разминке, перемене положения тела или массаже. За 3 дня до осмотра описанные неприятные ощущения стали беспокоить сильнее и постепенно переросли в боль, которая локализовалась в заднебоковой поверхности шеи, области левого надплечья с иррадиацией в левую затылочную область и левую руку до уровня локтевого сустава. Пациентка начала самостоятельный прием НПВП, который несколько снижал болевые ощущения, но полностью их не купировал. Болевой синдром беспокоил пациентку и в ночные часы, что вызывало нарушение сна в виде затруднений засыпания в связи с необходимостью найти удобное положение тела, а также

просыпаний ночью из-за усиления боли при перемене положения тела. Ранее у пациентки диагностирован хронический гастродуоденит (последнее обострение 1 год назад). На момент осмотра выраженность боли по ВАШ пациентка оценивала на 8 баллов. Пациентка эмоционально лабильна, обращает на себя внимание повышенной тревожностью. При осмотре было выявлено нарушение статики в форме латерофлексии шейного отдела позвоночника влево, асимметрии надплечий (справа ниже), пропульсии головы. При исследовании объема движения в шейном отделе позвоночника выявлялось ограничение экстензии, ротации влево на 20°, латерофлексии вправо на 15°. Пальпаторно определялась болезненность остистых отростков C_{IV}, C_V, C_{VII}, Th_I, повышение тонуса и болезненность следующих мышц слева: ременной мышцы шеи, горизонтальной порции верхней части трапецевидной мышцы, поднимающей лопатку, надостной. Тесты на укорочение указанных мышц оказались положительными, а резистивные провокационные тесты раскрыли их участие в развитии болевого синдрома. Нейроортопедическое исследование выявило функциональные блоки в направлении экстензии-ротации влево в позвоночно-двигательных сегментах (ПДС) C_{IV}-V, C_{VII}-Th_I. В неврологическом статусе пациентки изменений не определялось. Учитывая левостороннюю локализацию болевого синдрома, было проведено электрокардиографическое исследование, которое исключило патологию сердечной мышцы. На основании жалоб, анамнеза, данных объективного исследования пациентке был выставлен клинический диагноз: «Цервикобрахиалгия (M53.1). Мышечно-тонический синдром мышц: нисходящей порции трапецевидной, поднимающей лопатку, надостной, ременной шеи слева. Функциональные блоки в ПДС C_{IV}-V, C_{VII}-Th_I. Острое течение. Выраженные клинические проявления. Хронический гастродуоденит в стадии ремиссии». Терапевтическая схема включала: препарат из группы НПВП, ингибитор протонной помпы, миорелаксант, а также для купирования проявлений инсомнии рекомендован прием Валокордина-Доксиламина в стандартной дозировке 22 капли за 30 мин до сна. С целью устранения патобиомеханических изменений в форме функциональных блоков ПДС и укорочения мышц применялись мобилизационные и релаксационные техники мануальной терапии. При осмотре через 3 дня пациентка отметила, что на фоне приема Валокордина-Доксиламина улучшился процесс засыпания, но утром наблюдалась выраженная сонливость, в связи с чем было принято решение уменьшить дозу препарата до 11 капель. Эффективность терапии болевого синдрома была оценена через 7 дней от начала лечения и выявила снижение выраженности болевого синдрома до 4 баллов по ВАШ, что было расценено как «достаточная эффективность». Проведенная на 14-й день от начала терапии оценка эффективности лечения показала, что выраженность боли уменьшилась до 1 балла по ВАШ, нормализовался сон. Пациентка сообщила, что при приеме Валокордина-Доксиламина в половинной дозе

от рекомендованной фирмой-производителем на фоне нормализации сна не отмечались дневная сонливость и заторможенность. Учитывая положительную динамику, было принято решение отменить медикаментозную терапию. Пациентке была назначена консультация врача ЛФК, даны рекомендации по организации рабочего места в соответствии с требованиями эргономики. При контрольном осмотре через 1 мес. пациентка жалоб не предъявляла, сон полностью восстановился.

ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность сна у здоровых людей колеблется от 6 до 9 ч в сут. с 4–6-кратной сменой циклов быстрого и медленного сна. Однако у пациентов с хронической БС отмечается не только уменьшение продолжительности сна в среднем на 1 ч и его фрагментации, но и меняется структура сна, что выражается в 3-кратной смене цикла [28]. Это приводит к таким клиническим проявлениям, как повышенная утомляемость, чувство дневной усталости, снижение настроения, повышенная тревожность [24, 27, 29, 30]. Актуальность своевременной диагностики и терапии инсомнии обусловлена также тем, что нарушения сна повышают болевую чувствительность и снижают анальгетическое действие как эндогенных, так и экзогенных опиоидов [31–33]. Проведенные исследования показали тесную взаимосвязь между расстройствами сна и длительностью заболевания, в частности, хронической БС. Отмечена прямая зависимость между интенсивностью болевого синдрома и частотой пробуждений. Чем длительнее присутствует боль в спине, тем больше меняется сон: увеличиваются время засыпания, длительность поверхностных стадий сна и снижается представленность фазы дельта-сна [24]. Авторы выдвигают гипотезу о том, что болевой синдром вызывает увеличение времени бодрствования во время ночного сна, что способствует изменению архитектоники сна, клинически проявляющихся появлением инсомнических нарушений. Снижение общего времени нормального ночного сна способствует усилению центральной сенсibilизации, что в свою очередь снижает болевой порог. Таким образом, хронический болевой синдром и инсомния являются взаимоусугубляющими состояниями¹ [14, 19].

Борьба с инсомнией – сложная задача. Центральным аспектом медикаментозной терапии нарушений сна является подбор эффективного и безопасного препарата. К числу хорошо изученных и эффективных снотворных препаратов относится доксиламина сукцинат [34–37]. Валокордин-Доксиламин содержит 25 мг доксиламина сукцината в 1 мл раствора, что соответствует 22 каплям. В основе механизма действия Валокордина-Доксиламина лежит подавление гистаминовых рецепторов, приводящее к снижению активности гистаминаргической системы, что клинически проявляется в виде сон-

ливости [38]. Доксиламин (Валокордин-Доксиламин), являясь антагонистом центральных Р1-гистаминовых рецепторов, оказывает антигистаминное, снотворное и седативное действие.

Особо необходимо отметить, что Валокордин-Доксиламин увеличивает продолжительность сна и улучшает его качество, не оказывая при этом отрицательного действия на физиологические фазы нормального сна и циркадные ритмы. Препарат имеет хорошую биодоступность, период полувыведения составляет около 10 ч. Стандартный режим дозирования (согласно инструкции по применению) предполагает прием в дозе 22–44 капли за полчаса до сна. Стоит отметить, что в доступной литературе мы не нашли указаний на формирование зависимости при применении Валокордина-Доксиламина. Многочисленные исследования показали эффективность и безопасность применения Доксиламина [7, 36, 39–41], что позволяет назначать препарат пациентам разных возрастных групп и пациентам с сопутствующей патологией. Наличие жидкой формы Валокордина-Доксиламина существенно облегчает режим его дозирования в зависимости от наличия утренней сонливости. В ряде случаев, при наличии утренней сонливости, нет необходимости применения полной дозы препарата можно рекомендовать меньшие дозировки. Представляется целесообразным титрование дозы Валокордина-Доксиламина: начиная с минимальной и постепенно повышать дозу до рекомендуемой в инструкции к препарату в зависимости от эффективности, что требует последующего проведения клинических исследований.

Представленные клинические случаи иллюстрируют возможность применения как полной дозы препарата – 22 капли, так и меньшей – 11 капель, без снижения эффективности коррекции инсомнии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия инсомнии должна включать в себя не только фармакотерапию, безусловно дающую быстрый эффект, необходимый на первом этапе, но и психотерапевтические методики, а также когнитивно-поведенческую терапию, которые способствуют достижению длительного и стойкого положительного результата.

Целесообразно рекомендовать индивидуальный подбор дозировки препаратов для купирования проявлений инсомнии. С одной стороны, необходимо эффективно купировать нарушения сна, с другой стороны – стремиться к тому, чтобы у пациента не было утренней сонливости и вялости.

Жидкая форма препарата Валокордин-Доксиламина позволяет легко подбирать необходимую дозировку препарата. Вероятно, назначение Доксиламина возможно и в меньшей дозировке, по сравнению с рекомендуемой фирмой-производителем, что требует дальнейшего изучения.



¹ National Sleep Foundation. 2000 Omnibus Sleep in America Poll. Washington, DC: National Sleep Foundation; 2000. Available at: <http://www.sleepfoundation.org/publications/2000poll.cfm>. Accessed August 20, 2004.

Список литературы / References

- Vos T, Barber R.M., Bertozzi-Villa A., Bell B. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60692-4).
- 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>.
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области*. М.; 2018. 200 с. Режим доступа: https://static.ru.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
Parfenov V.A., Isaikin A.I. *Pain in the lumbar region*. Moscow; 2018. 200 p. (In Russ.) Available at: https://static.ru.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
- Парфенов В.А., Ламкова И.А. Хроническая скелетно-мышечная поясничная боль: коморбидные нарушения и терапия. *Медицинский совет*. 2021;(10):34–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-34-41>.
Parfenov V.A., Lamkova I.A. Chronic musculoskeletal low back pain: comorbid disorders and therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(10):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-34-41>.
- 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>.
- Lichstein K.L., Taylor D.J., McCrae C.S., Petrov M.E. *Insomnia: epidemiology and risk factors. Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016, pp. 761–768. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6645-3.00076-1>.
- Курушина О.В., Барулин А.Е., Багирова Д.Я. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике. *Медицинский совет*. 2019;(6):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.
Kurushina O.V., Barulin A.E., Bagirova D.Y. Modern approaches to the management of insomnia in general therapeutic practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.
- Thorpy M.J., Broughton R.J., Cohn M.A., Czeisler C.A., Dement W.C., Ferber R. et al. *The International classification of sleep disorders (Diagnostic and coding manual)*. American Academy of Sleep Medicine. U.S.A.: Darien; 2014. Available at: ICSID international classification of sleep disorders. pdf (onlinesleepclinic.co.uk).
- Baldwin C.M., Ervin A.M., Mays M.Z., Robbins J., Shafazand S. et al. Sleep disturbances, quality of life, and ethnicity: the Sleep Heart Health Study. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):176–183. Available at: Sleep disturbances, quality of life, and ethnicity: the Sleep Heart Health Study - PubMed (nih.gov).
- Thase M.E. Treatment issues related to sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(11):46–50. Available at: Treatment issues related to sleep and depression - PubMed (nih.gov).
- Дубиница Э.Б. Атипичные депрессии и гипомании. В: Смуглевич А.Б. (ред.) *Пограничная психическая патология в общемедицинской практике*. М.: Русский врач; 2000. С. 15–17. Режим доступа: <https://megaobuchalka.ru/8/2491.html?ysclid=lah3kl6t1749087342>.
Dubnitskaya E.B. Types of atypical depression and hypomania. In: Smulevich A.B. (eds). *Borderline personality disorder in general medical practice*. Moscow: Russkiy vrach; 2000, pp. 15–17. (In Russ.) Available at: <https://megaobuchalka.ru/8/2491.html?ysclid=lah3kl6t1749087342>.
- Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A.N., Liao D., Shaffer M.L., Vela-Bueno A., Basta M., Bixler E.O. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012;60(4):929–935. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193268>.
- Bathgate C.J., Edinger J.D., Wyatt J.K., Krystal A.D. Objective but not subjective short sleep duration associated with increased risk for hypertension in individuals with insomnia. *Sleep*. 2016;39(5):1037–1045. <https://doi.org/10.5665/sleep.5748>.
- Engström M., Hagen K., Björk M.H., Stovner L.J., Sand T. Sleep quality and arousal in migraine and tension-type headache: the headache-sleep study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2014;(198):47–54. <https://doi.org/10.1111/ane.12237>.
- Kikuchi H., Yoshiuchi K., Yamamoto Y., Komaki G., Akabayashi A. Does sleep aggravate tension-type headache? An investigation using computerized ecological momentary assessment and actigraphy. *Biopsychosoc Med*. 2011;(5):10. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-5-10>.
- Mork P.J., Nilsen T.I. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):281–284. <https://doi.org/10.1002/art.33346>.
- Aili K., Nyman T., Svartengren M., Hillert L. Sleep as a predictive factor for the onset and resolution of multi-site pain: a 5-year prospective study. *Eur J Pain*. 2015;19(3):341–349. <https://doi.org/10.1002/ejp.552>.
- Bonvanie I.J., Oldehinkel A.J., Rosmalen J.G., Janssens K.A. Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. *Pain*. 2016;157(4):957–963. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000466>.
- Koffel E., Kroenke K., Bair M.J., Leventy D., Polusny M.A., Krebs E.E. The bidirectional relationship between sleep complaints and pain: Analysis of data from a randomized trial. *Health Psychol*. 2016;35(1):41–49. <https://doi.org/10.1037/hea0000245>.
- Kikuchi H., Yoshiuchi K., Yamamoto Y., Komaki G., Akabayashi A. Does sleep aggravate tension-type headache? An investigation using computerized ecological momentary assessment and actigraphy. *Biopsychosoc Med*. 2011;(5):10. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-5-10>.
- Дубинина Т.В., Елисеев М.С. Боль в нижней части спины: распространённость, причины, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;(1):22–26. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-129>.
Dubinina T.V., Eliseyev M.S. Low back pain: prevalence, causes, diagnosis, treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(1):22–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-129>.
- 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. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(8):155–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000315>.
- 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>.
- Виноградов Д.К., Доронина О.Б. Особенности нарушений сна у пациентов с хронической болью в спине. *Клиническая практика*. 2019;10(2):46–52. <https://doi.org/10.17816/clinpract10246-52>.
Vinogradov D.K., Doronina O.B. Characteristics of Sleep Disorders in Patients with Chronic Back Pain. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(2):46–52. <https://doi.org/10.17816/clinpract10246-52>.
- Bigatti S.M., Hernandez A.M., Cronan T.A., Rand K.L. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum*. 2008;59(7):961–967. <https://doi.org/10.1002/art.23828>.
- 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>.
- de Tommaso M., Delussi M., Vecchio E., Sciricchio V., Invitto S., Livrea P. Sleep features and central sensitization symptoms in primary headache patients. *J Headache Pain*. 2014;15(1):64. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-64>.
- Nascimento D.C., Andersen M.I., Haploide D.C., Nobrega N.J., Tufik S. Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain mu-opioid receptors. *Behav Brain Res*. 2007;178(2):216–220. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.12.016>.
- Affleck G., Urrows S., Tennen H., Higgins P., Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*. 1996;68(2–3):633–668. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(96\)03226-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(96)03226-5).
- Atkinson J.H., Ancoli-Israel S., Slater M.A., Garfin S.R., Gillin C. Subjective sleep disturbance in chronic back pain. *Clin J Pain*. 1998;4(4):225–232. <https://doi.org/10.1097/00002508-199812000-00007>.
- Bonvanie I.J., Oldehinkel A.J., Rosmalen J.G., Janssens K.A. Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. *Pain*. 2016;157(4):957–963. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000466>.
- Okura K., Lavigne G.J., Huynh N., Manzini C., Fillipini D., Montplaisir J.Y. Comparison of sleep variables between chronic widespread musculoskeletal pain, insomnia, periodic leg movements syndrome and control subjects in a clinical sleep medicine practice. *Sleep Med*. 2008;9(4):352–361. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.07.007>.
- Drewes A., Arendt-Nielsen L. Pain and sleep in medical diseases: interactions and treatment possibilities. *Sleep Res Online*. 2001;4(2):67–76. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/279564160>.
- Ковальзон В.М., Сtryгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(12):8–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/nevrokhimicheskie_mekhanizmy_regulyatsii_sna_i_bodrstvovaniya_rol_blokatorov_gistaminovykh_retseptor.html.
Kovalzon V.M., Strygin K.N. Neurochemical mechanisms of sleep-wake regulation: the role of histamine receptors blockers in the treatment of insomnia. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;(12):8–14. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/nevrokhimicheskie_mekhanizmy_regulyatsii_sna_i_bodrstvovaniya_rol_blokatorov_gistaminovykh_retseptor.html.
- 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_v_klinicheskoy_praktike_terapevta/.
Babak S.L., Golubev L.A., Gorbunova M.V. Chronic insomnia in the clinical practice of the therapist. *RMJ*. 2008;16(5):259–266. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_insomniya_v_klinicheskoy_praktike_terapevta/.

- https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_insomniya_v_klinicheskoy_praktike_terapevta/.
36. Оковитый С.В., Титович И.А. Фармакологические принципы терапии инсомнии. *Медицинский совет*. 2018;(6):26–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-26-32>. Okovityi S.V., Titovich I.A. Pharmacotherapy treatment principles for insomnia. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(6):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-26-32>.
 37. Левин Я.И. Сон, инсомния, доксиламин (Донормил). *ПМЖ*. 2007;15(10):850–855. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son_insomniya_doksilamin_Donormil/. Levin Y.I. Sleep, insomnia, doxylamine (Donormil). *RMJ*. 2007;15(10):850–855. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son_insomniya_doksilamin_Donormil/.
 38. Bakker R.A., Nicholas M.W., Smith T.T., Burstein E.S., Hacksell U., Timmerman H. et al. In vitro pharmacology of clinically used central nervous system-active drugs as inverse H(1) receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(1):172–179. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.118869>.
 39. Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;(2):45–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53>.
 - Burchakov D.I., Tardov M.V. Insomnia in general practice: the role of doxylamine. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(2):45–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53>.
 40. Шавловская О.А. Применение препарата Донормил (доксиламин) в клинической практике. *ПМЖ*. 2011;(30):1877–1883. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_preparata_Donormil_doksilamin_v_klinicheskoy_praktike/. Shavlovskaya O.A. The use of the drug Donormil (doxylamine) in clinical practice. *RMJ*. 2011;(30):1877–1883. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_preparata_Donormil_doksilamin_v_klinicheskoy_praktike/.
 41. Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(12):8–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/nevrokhimicheskie_mekhanizmy_regulyatsii_sna_i_bodrstvovaniya_rol_blokatorov_gistaminovykh_retseptor.html?ysclid=l91a80d0d9. Kovalzon V.M., Strygin K.N. Neurochemical mechanisms of sleep-wake regulation: the role of histamine receptors blockers in the treatment of insomnia. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;(12):8–14. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/nevrokhimicheskie_mekhanizmy_regulyatsii_sna_i_bodrstvovaniya_rol_blokatorov_gistaminovykh_retseptor.html?ysclid=l91a80d0d9.

Информация об авторах:

Девликамова Фарид Ильдусовна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; fdevlikamova@mail.ru

Хайбуллина Дина Хамитовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; dina.khaibullina@mail.ru

Information about the authors:

Farida I. Devlikamova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; fdevlikamova@mail.ru

Dina H. Khaibullina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru

Клиническая эффективность и безопасность инновационного протеза синовиальной жидкости при лечении гонартроза

Л.Е. Сивордова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Ю.В. Полякова, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Е.В. Папичев, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, e_papichev@mail.ru

Ю.Р. Ахвердян, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Б.В. Заводовский, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2

Резюме

Введение. Научные дискуссии о способах повышения эффективности и безопасности терапии остеоартрита не прекращаются. В статье рассматриваются наиболее дискуссионные вопросы и представлены результаты исследования применения гиалуроната натрия отечественного производства при гонартрозе.

Цель. Сравнить клиническую эффективность, переносимость и безопасность применения протеза синовиальной жидкости отечественного производства и препаратов группы SYSADOA у больных гонартрозом.

Дизайн исследования. Проспективное, сравнительное, рандомизированное, одноцентровое. Длительность исследования составила 12 мес.

Материалы и методы. В исследование включено 180 больных гонартрозом, рандомизированных методом таблицы случайных чисел на три группы. Группа исследования: 50 пациентов, получавших раствор гиалуроната натрия Рипарт® внутрисуставно. Группа сравнения: 30 пациентов, получавших SYSADOA внутрисуставно. Группа контроля: 100 пациентов, получавших SYSADOA внутримышечно.

Результаты. Наиболее быстрое и выраженное снижение индекса ВАШ получено на фоне терапии гиалуронатом натрия: на 1-й нед. на 31%, к концу 2-й нед. на 48%, с максимумом снижения к 3-му мес. на 49,1% ($p < 0,001$). Через 12 мес. наблюдался меньший уровень индекса ВАШ: на 32% ниже, чем до начала терапии ($t = 47,23$; $p < 0,001$). Сопоставимые результаты наблюдались в этой группе по динамике индекса AUSCAN/WOMAC. Эффективность терапии в группах сравнения и контроля была ниже ($p < 0,05$). Кроме того, применение гиалуроната натрия обеспечивало достоверное снижение потребности в приеме НПВП: 20 пациентов полностью прекратили прием НПВП (40%), 25 (50%) стали реже принимать НПВП или уменьшили дозу препаратов в два раза, через 12 мес. продолжали прием НПВП лишь 20% больных этой группы ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, Рипарт® продемонстрировал высокую эффективность в снижении болевого синдрома, способствовал достоверному уменьшению потребности в приеме НПВП у больных гонартрозом и обладает хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: остеоартрит, болевой синдром, внутрисуставное введение, гиалуронат натрия

Для цитирования: Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Клиническая эффективность и безопасность инновационного протеза синовиальной жидкости при лечении гонартроза. *Медицинский совет.* 2022;16(21):127–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-127-136>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficiency and safety of innovative synovial fluid prosthesis in the treatment of gonarthrosis

Larissa E. Sivordova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Eugene V. Papichev, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, e_papichev@mail.ru

Yury R. Akhverdyan, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Boris V. Zavodovskiy, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Zborovskiy Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract

Introduction. Scientific discussions about ways to improve the effectiveness and safety of osteoarthritis (OA) therapy do not stop. The article discusses the most controversial issues of the problem and presents the results of a study on the use of sodium hyaluronate in gonarthrosis.

Aim. To compare the clinical efficacy, tolerability and safety of the use of synovial fluid substitute of domestic manufacture and symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA) in patients with gonarthrosis.

Study design. Prospective, comparative, randomized, single center study. The duration of the study was 12 months.

Materials and methods. The study included 180 patients with gonarthrosis, randomized into three groups. Study group: 50 patients treated with Ripart® sodium hyaluronate solution intra-articularly. Comparison group: 30 patients treated with SYSADOA, intra-articular. Control group: 100 patients treated with SYSADOA intramuscularly.

Results. The most rapid and pronounced decrease in the VAS index was obtained during sodium hyaluronate therapy: by 31% at the 1st week, by 48% by the end of the 2nd week, with a maximum decrease by 49.1% by the 3rd month ($p < 0.001$). After 12 months, a lower level of the VAS index was observed: 32% lower than before the start of therapy ($t = 47.23$; $p < 0.001$). Comparable results were observed in this group in terms of the dynamics of the AUSCAN/WOMAC index. The effectiveness of therapy in the comparison and control groups was lower ($p < 0.05$). In addition, the use of sodium hyaluronate provided a significant reduction in the need for taking NSAIDs: 20 patients completely stopped taking NSAIDs (40%), 25 (50%) – they began to take NSAIDs less often or reduced the dose of drugs by 2 times, after 12 months they continued taking NSAIDs only 20% of patients in this group ($p < 0.05$).

Conclusions. Thus, Ripart® demonstrated high efficiency in reducing pain, contributed to a significant reduction in the need for NSAIDs in patients with gonarthrosis, and has a good safety profile.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, pain syndrome, intra-articular injection, synovial fluid prosthesis, sodium hyaluronate

For citation: Sivordova L.E., Polyakova J.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Zavodovsky B.V. Clinical efficiency and safety of innovative synovial fluid prosthesis in the treatment of gonarthrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):127–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-127-136>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – самая распространенная форма патологии суставов во всем мире. При этом данные официальной статистики практически в два раза ниже показателей, выявляемых при эпидемиологических исследованиях. Распространенность ОА ежегодно увеличивается, но показатели сильно зависят от уровня обеспечения населения специализированной ревматологической помощью и доступностью инструментального обследования пациентов [1]. Как показал анализ данных из сборника Росстата и большой клинический опыт участников исследования, эпидемиологическая ситуация также может влиять на статистические данные. Так, в 2020 г. в РФ зарегистрировано болезней костно-мышечной системы (КМС) на 2,163 тыс. случаев меньше, чем в 2019 г., в т. ч. с впервые установленным диагнозом меньше на 788 тыс. Одновременно число случаев временной нетрудоспособности (ВН) по причинам нетрудоспособности и число дней ВН по причинам нетрудоспособности по классу болезней КМС в 2020 г. даже увеличилось по сравнению с 2019 г. и предыдущими годами на 4 266 случаев и 415 895 дней соответственно. Заболевания КМС занимают третье место в структуре заболеваемости россиян¹. Такая высокая распространенность заболеваемости обусловлена целым рядом сложного сочетания различных факторов: старением населения в целом, процессами урбанизации и значительным изменением образа жизни современного человека. В связи с особенностями эпидемиологической обстановки 2020–2021 гг. мы отметили значимое изменение обращаемости населения за плановой медицинской помощью, связанное с введенными эпидограничениями. В первые 6 мес. 2020 г. пациенты с хронической патологией костно-

мышечной системы обращались за амбулаторной помощью только в случае выраженного обострения заболевания, примерно с сентября-октября 2020 г. резко возросло обращение пациентов по поводу обострений ОА на фоне ограничений двигательной активности и пропуска привычных плановых курсов лечения [2].

За последние десятилетия клиническая медицина достигла фантастических высот. Создано огромное количество препаратов с возможностью влияния практически на все функции организма. Слияние дисциплин позволило создать биофармакологию, фармакоэпидемиологию, активно развивается фармакогенетика. Высочайшего уровня развития достигли хирургические методики. Однако лечение дегенеративных заболеваний суставов по-прежнему остается сложной задачей. ОА является более важным фактором ограничения уровня физической активности, чем болезни сердца, гипертензия, нарушение зрения и диабет. Несмотря на огромное отрицательное влияние на социальную активность пожилого человека, ОА не входит в перечень социально значимых заболеваний, длительный период времени заболевания КМС не уделялось должного внимания².

В начале XX в. была объявлена декада костей и суставов (2000–2010 гг.) для улучшения качества жизни в плане сохранения здоровья для лиц с суставно-скелетными нарушениями во всем мире [3]. Постоянно обновляются рекомендации по лечению ОА мировыми научными сообществами. В настоящее время приняты рекомендации по фармакологическому и нефармакологическому влиянию на ОА Американским колледжем ревматологии (American College of Rheumatology, ACR, 2019 г. [4]), Европейским альянсом ассоциаций ревматологов (The European Alliance of Associations for

¹ *Здравоохранение в России. 2021.* Стат. сб. М.: Росстат; 2021. 171 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>.

² Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. №715 (ред. от 31.01.2020) «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». Консультант Плюс. Режим доступа: <http://www.consultant.ru>.

Rheumatology, EULAR): рекомендации по медикаментозной терапии ОА коленного и тазобедренного сустава не обновлялись с 2003–2005 гг., по немедикаментозной терапии и обезболиванию – с 2013 г. [5], по артрозу кисти – с 2018 г. Наибольшее внимание уделяется немедикаментозным воздействиям – в 2021 г. опубликована последняя редакция: Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCO, 2019 г.), Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI, 2019 г.), Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2020 г.³), Американской академией хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS, 2021 г.) [6–11].

Во всех рекомендациях акцентировано внимание на важность обучения пациентов, немедикаментозных вмешательств и адекватного обезбоживания. В разделах, посвященных медикаментозной терапии, сохраняется много сложных, нерешенных вопросов. А.М. Лиля и соавт. считают, что на сегодняшний день существующие рекомендации зачастую не учитывают отдельные важные факторы (например, наличие сопутствующих заболеваний, генерализацию процесса), содержат противоречивые данные. Возможно, объяснение этому кроется в гетерогенности ОА, и изучение в дальнейшем определенных фенотипов заболевания (метаболического, остеогенного, воспалительного и др.) будет способствовать проведению персонализированной терапии [12].

Отставание ряда клинических рекомендаций от реального состояния оказания помощи пациентам во всем мире можно проследить по множеству публикаций, оценивающих лечение ОА в клинической практике. Пациенты в современном обществе хотят получать не только обезболивающую терапию и смиренно ожидать потери функции сустава для проведения эндопротезирования. Хирургическое сообщество наиболее реально оценивает последствия широкомасштабного эндопротезирования и стремится максимально отсрочить проведение замены сустава органосохраняющими манипуляциями. Группа исследователей изучила соблюдение рекомендаций AAOS среди хирургов-ортопедов. При ОА 2-й и 3-й стадии внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты было наиболее часто выбираемым вмешательством, не рекомендованным AAOS [13]. В рекомендациях EULAR от 2021 г. по проведению внутрисуставных инъекций имеется ссылка на то, что хирурги-ортопеды и специалисты по реабилитации преимущественно используют для внутрисуставных инъекций у пациентов с ОА коленного сустава препараты гиалуроновой кислоты, в то время как ревматологи пре-

имущественно используют глюкокортикоиды (ГК) [14]. Такой выбор препаратов вполне объясним тем, что ревматологи чаще наблюдают пациентов с упорными синовиитами, а хирурги-ортопеды – пациентов с преобладанием нарушения функции. Также введение ГК перед оперативным лечением и после эндопротезирования повышает риск перипротезной инфекции [14], что не способствует использованию данных препаратов врачами ортопедического профиля. ESCO в 2014 г. включило в свои клинические рекомендации препараты гиалуроновой кислоты при неэффективности ранее проводимой терапии хондроитин сульфатом, глюкозамин и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [15]. Уже в 2014 г. авторы рекомендаций указали на достаточно высокую безопасность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты: псевдосептические реакции редки и характерны преимущественно для препаратов, имеющих сшивки или высокую молекулярную массу. В частности, говорится о более длительном эффекте гиалуроновой кислоты по сравнению с ГК, рекомендуемыми практически всеми сообществами при наличии показаний. Гиалуроновая кислота однозначно рассматривается как хорошая альтернатива НПВП у пожилых пациентов и у пациентов с противопоказаниями к назначению НПВП. Особенно важно в условиях роста распространенности ОА молодых и все более частого раннего эндопротезирования суставов то, что своевременное введение гиалуроновой кислоты позволяет отсрочить полную замену сустава [15–17]. Наряду с этим, исследователи отмечают лучшую реабилитацию пациентов после артроскопических операций в случае введения препаратов гиалуроновой кислоты в ранний послеоперационный период [18].

Рипарт® (ООО «Ингал», Россия) – инновационный протез синовиальной жидкости, изготовленный методом биоферментации без использования животного сырья по уникальной технологии швейцарской компании Varrenatech AG в соответствии со стандартом GMP. Рипарт® представляет собой вязко-упругий 1,0%-ный раствор гиалуроната натрия, преднаполненный шприц объемом 2 или 3 мл, предназначенный для инъекции в полость суставов для замещения или восполнения недостатка естественной синовиальной жидкости. Рипарт® полностью очищен от гиалуронидаз (ферментов, расщепляющих гиалуроновую кислоту) и поэтому сохраняет свои полезные свойства длительное время. Молекулярная масса Рипарта составляет около 3 000 000 Да, что максимально приближает его по этому параметру к синовиальной жидкости здорового человека. Курс лечения включает от 3 до 5 инъекций.

Рипарт® Форте представляет собой вязко-упругий 1,5%-ный раствор гиалуроната натрия, преднаполненный шприц объемом 3 мл, предназначенный для инъекции в полость суставов для замещения или восполнения недостатка естественной синовиальной жидкости. Курс лечения включает 2–3 инъекции.

Рипарт® Лонг представляет собой вязко-упругий 2,0%-ный раствор гиалуроната натрия, преднаполненный

³ Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline [CG177]. Published: 12 February 2014. Last updated: 11 December 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG177/chapter/1-Recommendations#holistic-approach-to-osteoarthritis-assessment-and-management-2>.

шприц объемом 2 или 3 мл, предназначенный для инъекции в полость суставов для замещения или восполнения недостатка естественной синовиальной жидкости. Курс лечения включает 1–2 инъекции⁴.

Процедура не требует восстановительного или реабилитационного периода. Рекомендуется не перегружать сустав в течение первых двух суток после проведения процедуры. Следует избегать длительных физических нагрузок. В дальнейшем можно вернуться к прежнему уровню физической активности.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

При подготовке публикации был проведен поиск результатов исследований в базах данных PubMed и Cochrane с момента создания баз до сентября 2022 г. и метаанализов, наблюдательных исследований, практических рекомендаций и обзоров.

Цель исследования: сравнить клиническую эффективность, переносимость и безопасность применения протеза синовиальной жидкости отечественного производства и препаратов группы SYSADOA у больных ОА коленного сустава.

Дизайн исследования: проспективное сравнительное рандомизированное одноцентровое исследование на базе ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» длительностью 12 мес.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и было одобрено локальным этическим комитетом.

Критерии включения:

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- установленный остеоартрит коленных суставов (гонартроз) по критериям ACR, 1986, 2019 гг., I–III стадии по Келлгрону – Лоренсу;
- уровень боли выше 40 баллов по ВАШ;
- прием НПВП в режиме или «по требованию»;
- способность и желание пациента участвовать в исследовании;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- возраст менее 18 лет;
- вторичный гонартроз: инфекционный артрит, системные воспалительные заболевания суставов, подагра, псевдоподагра, болезнь Педжета, внутрисуставные переломы, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона, первичный хондроматоз; асептический некроз мыщелков бедренной и большой берцовой костей;
- оперативные вмешательства на коленном суставе;
- IV рентгенологическая стадия ОА;
- уровень боли менее 40 баллов по ВАШ;
- применение ГК менее 6 мес. до начала исследования или во время исследования;

- клинически значимые заболевания в фазе декомпенсации или обострения;
- беременность/лактация;
- гиперчувствительность к компонентам препаратов;
- неспособность и/или нежелание пациента участвовать в исследовании.

ПРОГРАММА ИССЛЕДОВАНИЯ

- Первый этап (визит 0): отбор пациентов: подтверждение диагноза, исключение больных, не отвечающих критериям включения и/или имеющих критерии исключения. Оценка уровня боли по ВАШ, клинико-функционального индекса WOMAC, лабораторных показателей функции печени и почек, динамика АД.
- Второй этап (визит 1): рандомизация пациентов на группы. Начало терапии.
- Третий этап (визит 2): 1-я конечная точка, оценка динамики болевого синдрома и потребности в НПВП через неделю от начала терапии по сравнению с исходными данными.
- Визит 3: оценка состояния пациента через 2 нед. от начала терапии.
- Визит 4: оценка состояния пациента через 3 мес. от начала терапии.
- Визит 5: оценка состояния пациента через 6 мес. от начала терапии.
- Визит 6: оценка состояния пациента через 12 мес. от начала терапии.

На всех визитах определялись: уровень боли по ВАШ, клинико-функциональный индекс WOMAC, контроль лабораторных показателей функции печени и почек, динамика АД.

Оценка эффективности терапии на каждом этапе проводилась как исследователями, так и пациентом; на визите регистрировался уровень боли по ВАШ в покое и при движении, заполнялись опросники WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность), учитывалась потребность в дополнительном обезболивании и дозы принимаемых НПВП; необходимость эндопротезирования. В финале исследования эффективность терапии оценивали по критериям OMERACT-OARS [19]. С целью контроля безопасности терапии на каждом визите учитывали наличие и степень тяжести нежелательных явлений.

На первом этапе было обследовано 277 амбулаторных пациентов ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» с ОА. Из них 200 больных отвечали критериям включения: I–III стадия гонартроза по Келлгрону – Лоренсу, с болевым синдромом выше 40 баллов ВАШ с недостаточной эффективностью стабильной дозы НПВП в режиме «по требованию» и пероральных SYSADOA. Всем этим пациентам было предложено участие в исследовании. Письменное добровольное согласие на участие в исследовании дали 180 больных из 200, отвечаемость выборки составила 90%. Из них 131 женщина (72,78%) и 49 мужчин (27,22%) в возрасте от 30 до 87 лет (Me 58,5 [46,1; 73,3]), с индексом массы тела 34,7 [25,3; 39,1] кг/м², индексом ВАШ при движении 61,7 ± 17,6 (M ± m), индексом

⁴ Рипарт. Инструкция по применению. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_98729.htm.

ВАШ в покое $40,9 \pm 23,7$, длительностью заболевания от 2 до 27 лет (5,2 [3,1; 10,6]).

Для достижения целей исследования пациенты были рандомизированы на три группы исследования методом таблицы случайных чисел, группу сравнения и группу контроля. Всем пациентам была назначена терапия согласно протоколу исследования. Кроме того, все пациенты могли принимать НПВП в режиме «по требованию».

Группа исследования: 50 больных гонартрозом, получавших внутрисуставные (в/с) инъекции протеза синовиальной жидкости гиалуронат натрия, изготовленного методом биоферментации без использования животного сырья, полностью очищенного от гиалуронидаз, отечественного производства (ООО «Ингал»). Из них 30 пациентов – Рипарт®, 1%-ный раствор гиалуроната натрия молекулярной массой 3 000 000 Да, 3 мл, курс лечения 5 инъекций; 10 пациентов – Рипарт Форте®, 1,5%-ный раствор гиалуроната натрия 3 мл, курс терапии 3 инъекции; 10 пациентов – Рипарт Лонг®, 2,0%-ный раствор гиалуроната натрия 3 мл, курс лечения 1 инъекция.

Группа сравнения: 30 пациентов – препараты группы симптоматических, медленно действующих препаратов против остеоартрита (SYSADOA) – биоактивный концентрат мелкой морской рыбы, в/с по 2 мл, курс лечения 5 инъекций.

Группа контроля: 100 пациентов – препараты группы SYSADOA, внутримышечно (в/м) по 1 мл, курс лечения 20 инъекций.

Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице*.

Отличия между группами по полу, возрасту, индексу массы тела, длительности и рентгенологической стадии заболевания, исходному уровню боли по ВАШ и суммарному индексу AUSCAN/WOMAC были статистически незначимыми ($p \geq 0,05$), т. е. группы были сопоставимы по этим показателям.

Полностью выполнили все условия протокола исследования и завершили наблюдательную программу 172 пациента (95,56%). Выбыли из исследования по разным причинам 8 больных (4,44%): 3 пациента (1,66%) были исключены по причине нарушения протокола (введение бетаметазона во время исследования), 3 больных (1,66%) не явились на очередное введение препарата, у 1 человека (0,55%) развилась аллергическая реакция по типу крапивницы, купированная назначением антигистаминных средств.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета «STATISTICA 10.0 для Windows». В ходе исследования для выбора метода статистического анализа проводилась оценка нормальности распределения показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

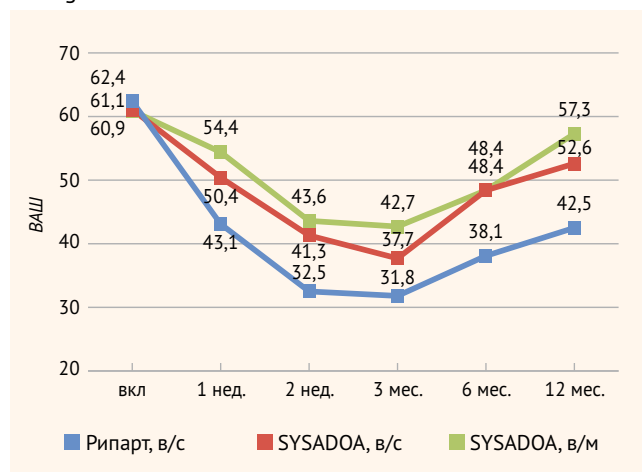
По результатам исследования показано, что благодаря курсу терапии эффективное снижение болевого синдрома как в покое, так и при движении было достигнуто у большинства пациентов всех групп. Однако группы статистически значимо отличались по скорости достижения клинически значимого эффекта обезболивания, выраженности снижения боли и длительности сохранения эффекта. На *рис. 1* представлена динамика выраженности

● **Таблица.** Исходная клиническая характеристика пациентов до лечения

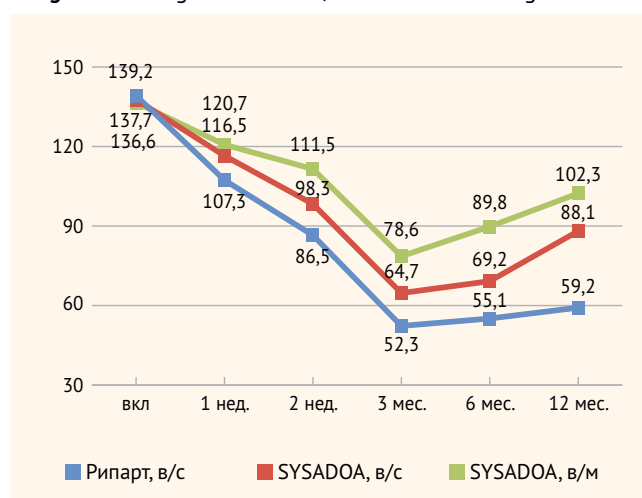
● **Table.** Baseline clinical characteristics of patients before treatment

Показатель	Группа исследования, гиалуронат в/с, n = 50	Группа сравнения, SYSADOA в/с, n = 30	Группа контроля, SYSADOA в/м, n = 100
Пол (муж./жен.), n (%)	14 (28%) / 36 (72%)	8 (26,7%) / 22 (73,3%)	27 (27%) / 73 (73%)
Возраст, лет	58,7 [41,2; 76,4]	56,1 [47,3; 72,3]	57,1 [45,2; 73,9]
ИМТ, кг/м ²	34,1 [25,1; 39,9]	34,9 [25,7; 39,2]	33,7 [24,9; 37,9]
Длительность заболевания, лет	5,3 [2,9; 11,9]	5,2 [3,7; 9,9]	5,1 [3,6; 12,1]
ВАШ в покое, мм	41,2 ± 21,9	40,7 ± 15,2	39,2 ± 19,1
ВАШ при движении, мм	62,4 ± 19,2	61,1 ± 20,3	60,9 ± 15,4
AUSCAN/WOMAC total, баллы	139,2 ± 29,7	137,7 ± 25,3	136,6 ± 30,1
Наличие сопутствующей патологии			
Сердечно-сосудистые заболевания	29 (58%)	16 (53%)	51 (51%)
Сахарный диабет 2-го типа	8 (16%)	4 (13,3%)	13 (13%)
Хроническая болезнь почек	11 (22%)	6 (20%)	21 (21%)
Заболевания органов ЖКТ	21 (42%)	13 (43,3%)	44 (44%)
ХОБЛ	6 (12%)	4 (13,3%)	10 (10%)
Ожирение	28 (56%)	17 (56%)	52 (52%)

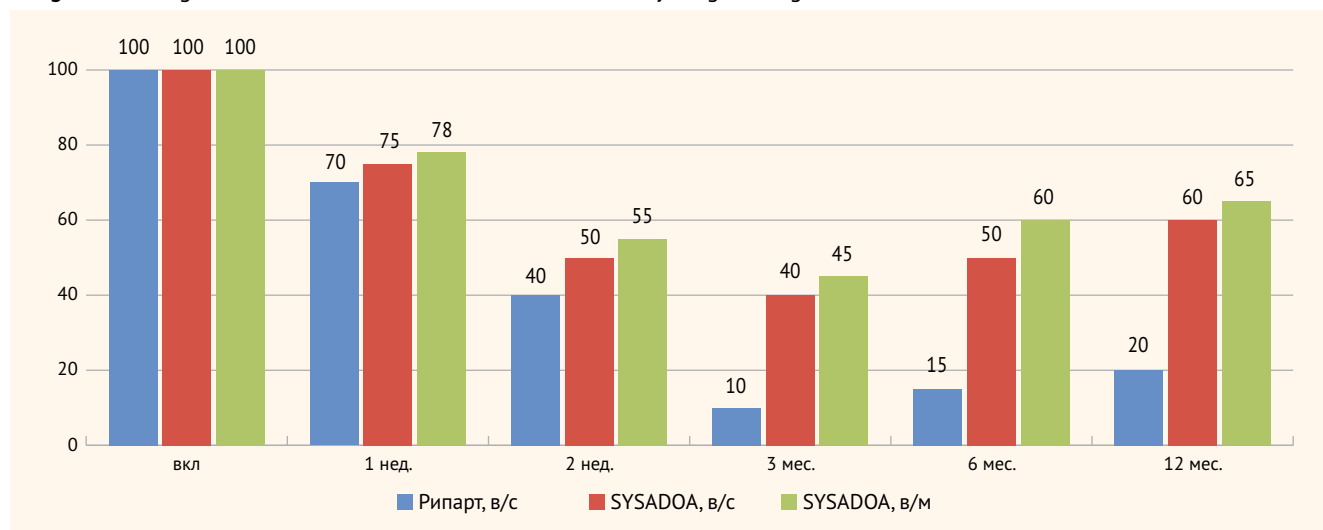
● **Рисунок 1.** Динамика выраженности болевого синдрома при движении на фоне лечения
 ● **Figure 1.** Changes in pain syndrome severity on movement during treatment



● **Рисунок 2.** Динамика индекса AUSCAN/WOMAC total на фоне лечения
 ● **Figure 2.** Changes in AUSCAN/WOMAC total during treatment



● **Рисунок 3.** Динамика потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах на фоне лечения
 ● **Figure 3.** Changes in need for non-steroidal anti-inflammatory drugs during treatment



болевого синдрома по ВАШ у больных гонартрозом при движении на фоне лечения исследуемыми препаратами.

В ходе исследования также проводилась регулярная оценка динамики индекса AUSCAN/WOMAC у больных гонартрозом на фоне лечения. Результаты этих наблюдений представлены на рис. 2.

Из рис. 1, 2 видно, что по скорости достижения первичной конечной точки – клинически значимого уменьшения боли – лучшие показатели продемонстрировала группа исследования, получавшая внутрисуставные инъекции гиалуроната натрия. В этой группе уже на 1-й нед. терапии отмечалось снижение индекса ВАШ при движении на 31%, к концу 2-й нед. на 48%, с максимумом снижения к 3-му мес. на 49,1% ($t = 53,17$; $p < 0,001$). Необходимо отметить, что в этой группе эффективность обезболивания сохранялась в ходе всего исследования. Несмотря на усиление болевого синдрома к концу исследования, даже на визите через 12 мес., большая часть пациентов отмечала достоверно меньший уровень индекса по ВАШ: на -19,9 мм, что на 32% ниже, чем до начала терапии ($t = 47,23$; $p < 0,001$). Сопоставимые результаты наблюдались и по динамике индекса AUSCAN/WOMAC total (рис. 2). В группах сравнения и контроля показатели скорости и степени снижения болевого синдрома по ВАШ, индексу AUSCAN/WOMAC, а также длительности сохранения эффекта терапии были достоверными ($p \leq 0,05$). Но эффективность терапии в группах, получавших SYSADOA (как в/с, так и в/м), была статистически значимо ниже, чем в группе гиалуроната натрия ($p \geq 0,05$).

Кроме того, в ходе исследования на каждом визите проводился контроль потребности пациентов в дополнительном обезболивании с помощью приема НПВП. Результаты этого контроля представлены на рис. 3.

До начала терапии все включенные в исследование пациенты нуждались в приеме НПВП, по этому показателю отличия групп были статистически незначимыми ($p \geq 0,05$). При анализе диаграмм видно, что внутрисуставное введение гиалуроната натрия обеспечивало

достоверное снижение потребности в приеме НПВП с минимумом пациентов, нуждающихся в дополнительной обезболивании к 3-му мес. – 5 человек (10%) ($p < 0,001$). Следует подчеркнуть, что 20 пациентов этой группы полностью прекратили прием НПВП (40%) и еще 25 человек (50%) стали реже принимать НПВП или уменьшили дозу препаратов в два раза. К моменту окончания исследования через 12 мес. терапии продолжали прием НПВП лишь 20 больных этой группы, в то время как в группах пациентов, получавших SYSADOA, не менее 60% (группа сравнения – в/с введение) и 65% (группа контроля – в/м введение) вынуждены были прибегать к приему НПВП.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Во всех группах отмечался хороший профиль переносимости лекарственной терапии. Лишь один пациент (1%) из группы в/м введения SYSADOA был исключен из исследования по причине развития нежелательных явлений: наблюдалась аллергическая реакция по типу крапивницы, которая была своевременно купирована применением антигистаминных средств.

Кроме того, в первые две недели исследования на фоне приема НПВП в режиме «по требованию» наблюдалось превышение верхней границы нормы АлАТ, АсАТ, ГГТ и/или уровня общего билирубина крови. В 1-й группе у 3 больных (6%), во 2-й группе у 2 (6,67%), в 3-й группе у 7 пациентов (7%) отличия недостоверны ($p \geq 0,05$). Выявленное повышение показателей было клинически незначимым (не более двух границ нормы) и не потребовало исключения из исследования или прекращения терапии гиалуронатом натрия или SYSADOA. По мере снижения потребности больных в приеме НПВП эти показатели нормализовались. На фоне приема НПВП также были зарегистрированы жалобы со стороны ЖКТ (диспепсия, тошнота, дискомфорт в эпигастрии) у 4 (8%)/3 (10%)/9 (9%) пациентов групп исследования, сравнения и контроля соответственно. Нормализация режима питания и уменьшение доз или частоты применения НПВП у этих пациентов приводили к значительному улучшению самочувствия либо полному купированию жалоб без изменения схемы основной терапии. Со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема НПВП в течение 1-го мес. исследования у 2 (4%)/2 (6,7%)/6 (6%) пациентов исследуемых групп наблюдались эпизоды повышения артериального давления, которые были купированы приемом антигипертензивных препаратов. Превышения верхней границы референсных значений уровня мочевины и креатинина крови не наблюдалось. На 3-м мес. терапии нежелательных эффектов терапии не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось выше, в разделах клинических рекомендаций различных мировых сообществ, посвященных медикаментозной терапии ОА, сохраняется

много сложных, нерешенных вопросов, связанных в т. ч. с иногда противоположными результатами проведенных исследований по эффективности SYSADOA и препаратов гиалуроновой кислоты. При изучении литературных данных обращают на себя внимание работы по сравнению краткосрочных и долговременных эффектов от однократного введения препаратов гиалуроновой кислоты, физиологического раствора или ГК. Отсутствие разницы результатов V. Brander объясняет результатами анализа *post hoc*, который показал, что, несмотря на требования протокола, у многих пациентов были психологические (31%) или потенциальные невропатические боли (27,5%). [20]. Наш собственный опыт работы также доказывает, что при сборе анамнеза многие специалисты не оценивают характер болевого синдрома, а пациенты даже при целевом опросе о характере боли часто затрудняются в его оценке. Множественные назначения различных НПВП, локальные введения ГК при невропатическом характере боли либо не дают эффекта, либо оказывают кратковременное действие, сопоставимое с эффектом плацебо [21, 22]. Учитывая рекомендации назначения вискосуплементарной терапии при неэффективности ранее проведенных методов нефармакологического и фармакологического лечения, в исследуемые группы, как правило, попадают пациенты со 2–3-й ст. поражения суставов. M. Nicholls et al. проанализировали 20 РКИ с изучением эффективности гиалуроновой кислоты по сравнению с физиологическим раствором. После разделения пациентов на группы с ранним, умеренным и поздним ОА они выявили, что инъекции гиалуроновой кислоты приводили к значительному облегчению боли по сравнению с физиологическим раствором для пациентов с ранним и умеренным ОА коленного сустава по сравнению с когортами, включающими пациентов с поздней стадией ОА без увеличения риска, связанного с лечением ОА до 6 мес. У пациентов с поздней стадией заболевания были более низкие уровни облегчения боли, что приводит к ухудшению результатов исследования, если их включать в группу лечения [23]. Интересна работа K. Lapane 2017 г. по анализу дополнительных характеристик пациентов, получавших внутрисуставную инъекционную терапию ГК или гиалуроновой кислотой. Результат их работы подтверждает тенденции, характерные и для нашей страны: выбор терапии связан с более высоким социально-экономическим положением и показателями большей тяжести заболевания у пациентов с ОА коленного сустава [24]. Отсутствие указаний в протоколах исследований наличия или отсутствия значимой варусной и вальгусной деформации, а также наше многолетнее наблюдение пациентов с ОА, в т. ч. обращающихся после безуспешных попыток лечения внутрисуставными введениями SYSADOA и гиалуроновой кислотой без учета нарушения оси конечности на фоне ОА, может свидетельствовать о недостаточном внимании практических врачей к данной проблеме. Наличие анатомического нарушения оси сустава однозначно требует иных подходов к лечению данной

группы пациентов и дискредитирует эффективность проводимой консервативной терапии.

Одной из важных особенностей исследований, проводимых при изучении внутрисуставной виско-supплементарной терапии, на наш взгляд, является оценка результатов после первого курса терапии. Так, X. Chevalier отмечает улучшение показателей боли по шкале WOMAC A (-0,15, SE 0,076, $p = 0,047$) и нескольких показателей вторичного результата (WOMAC A1, PGA и COGA) при однократном введении гиалуроновой кислоты по сравнению с плацебо на 26 нед. (статистически значимое, но незначительное) [25]. Однако, если обратить внимание на сложный путь SYSADOA в клиническую практику, мы видим, что ожидания и интерпретация результатов лечения не соответствовали действительности по причине неверного толкования механизма действия препаратов данной группы. На сегодняшний день общепринятой концепцией эффектов SYSADOA считается пролонгированный анальгетический эффект после первого курса терапии и начало структурно-модифицирующего действия только после повторных курсов применения не менее двух лет подряд [26, 27].

С учетом вышеизложенных проблем и длительной истории применения остаются противоречивые мнения о наилучших клинических показаниях и наиболее подходящих пациентах для лечения внутрисуставной гиалуроновой кислотой, оптимальном режиме дозирования и способах повторного лечения. Многопрофильный комитет европейских экспертов по ОА (EUROVISCO) собрался для формулирования рекомендаций, направленных на оказание помощи врачам в принятии решений и оптимальном достижении виско-supплементарной терапии. Рабочая группа подчеркнула, что виско-supплементация эффективна при ОА коленного сустава легкой/средней степени тяжести, но не является альтернативой хирургическому вмешательству при прогрессирующем ОА. Необходимо продолжать изучение наилучших режимов дозирования и подтвердить их контролируемыми исследованиями. Среди ключевых рекомендаций эксперты рекомендовали ежегодно повторно лечить пациентов с высоким риском прогрессирования ОА, даже если у них нет симптомов. Рабочая группа подчеркнула, что точный анализ рентгенологических признаков и симптомов и тщательное клиническое обследование могут повысить шансы на успех виско-supплементарной терапии, а также правильная техника инъекций и использование рекомендаций по визуализации. Важно отметить, что вводимая в/с гиалуроновая к-та хорошо переносится и может быть использована для лечения не только коленного, но и других суставов и предложена всем пациентам с симптомами, даже если они адекватно реагируют на анальгетики или НПВП, но предпочитают лечение в/с инъекциями. Необходимо принять тот факт, что виско-supплементация может быть полезна на поздних стадиях ОА коленного сустава, а при введении на ранних стадиях ОА может оказывать хондропротекторный эффект. Учитывая значительную разнородность применяемых препаратов гиалуроновой кислоты, рекомендовано результаты клиниче-

ских испытаний конкретного препарата не экстраполировать на другие [28].

В Германии рекомендации по лечению ОА коленного сустава предусматривают, что пациентам с противопоказаниями к приему НПВП и/или анальгетиков следует избегать приема пероральных препаратов и выбирать гиалуроновую кислоту или хондроитин сульфат. Рабочая группа подчеркнула, что желание пациента остается ключевым элементом в принятии терапевтических решений. Например, при очень тяжелом ОА, требующем хирургического вмешательства, может быть выполнена виско-supплементация, если пациент просит об отсрочке эндопротезирования, при условии, что он был полностью информирован о соотношении риска и пользы [29, 30].

ВЫВОДЫ

Таким образом, до сих пор нет единого мнения о клиническом портрете пациента для лечения в/с гиалуроновой кислотой, оптимальном режиме дозирования и последующей терапии. Несмотря на имеющиеся разногласия между специалистами, препараты гиалуроновой кислоты включены в рекомендации ESCO как последний шаг перед эндопротезированием коленного сустава. Последние клинические рекомендации МЗ РФ 2021 г. рекомендуют в/с введение протеза синовиальной жидкости на основе гиалуроната натрия для уменьшения боли и улучшения функции сустава при наличии инициативы со стороны пациента. EUROVISCO последовательно принимала решения по проблемам использования внутрисуставной гиалуроновой кислоты при ОА. В 2015 г. рабочая группа подчеркнула, что виско-supплементация эффективна при ОА коленного сустава легкой/средней степени тяжести, в 2018 г. были опубликованы алгоритмы принятия решения о повторном лечении с помощью в/с гиалуроновой кислоты с рекомендацией ежегодно повторно лечить пациентов с высоким риском прогрессирования ОА, даже если у них нет симптомов. В 2020 г. EUROVISCO опубликовала два набора рекомендаций по разработке клинических исследований модифицирующего действия виско-supплементации и оптимизации результатов данной терапии.

Инновационный протез синовиальной жидкости Рипарт®, изготовленный методом биоферментации без использования животного сырья, полностью очищенный от гиалуронидаз, максимально приближенный по молекулярной массе к синовиальной жидкости здорового человека, в ходе исследования продемонстрировал высокую эффективность в снижении болевого синдрома и достоверное уменьшение потребности в приеме НПВП у больных гонартрозом. Внутрисуставное введение этого препарата не вызывало нежелательных реакций, не требовало отмены терапии и досрочного исключения пациентов из исследования.



Поступила / Received 05.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2022
Принята в печать / Accepted 30.09.2022

Список литературы / References

- Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. *Современная ревматология*. 2019;13(2):105–111. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-105-111>.
Portyannikova O.O., Tsvinger S.M., Govorin A.V., Romanova E.N. Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):105–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-105-111>.
- Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В. Новая коронавирусная инфекция – прямое и косвенное влияние на пациентов с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31342>.
Poljakova Ju.V., Papichev E.V., Akhverdyan Ju.R., Sivordova L.E., Zavadovskij B.V. New coronavirus infection – direct and indirect impact on patients with diseases of the musculoskeletal system and connective tissue. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;(6). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31342>.
- Вялков А.И., Гусев Е.И., Зборовский А.Б., Насонова В.А. Основные задачи международной декады (The Bone and Joint Decade 2000–2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России. *Научно-практическая ревматология*. 2001;(2):4–8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-zadachi-mezhdunarodnoy-dekady-the-bone-and-joint-decade-2000-2010-v-sovershenstvovanii-borby-s-naibolee-rasprostranennymi>.
Vjalkov A.I., Gusev E.I., Zborovskij A.B., Nasonova V.A. The main objectives of the international decade (The Bone and Joint Decade 2000–2010) in improving the fight against the most common diseases of the musculoskeletal system in Russia. *Rheumatology Science and Practice*. 2001;(2):4–8. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-zadachi-mezhdunarodnoy-dekady-the-bone-and-joint-decade-2000-2010-v-sovershenstvovanii-borby-s-naibolee-rasprostranennymi>.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
- Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W.J., Andreassen O., Christensen P., Conaghan P.G. et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1125–1135. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202745>.
- Geenen R., Overman C.L., Christensen R., Åsenlöf P., Capela S., Huisinga K.L. et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797–807. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212662>.
- Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826>.
- Gwinnett J.M., Wiecek M., Balanescu A., Bischoff-Ferrari H.A., Boonen A., Cavalli G. et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-222020>.
- Bruyère 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>.
- Brophy R.H., Fillingham Y.A. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022;30(9):e721–e729. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-21-01233>.
- Тихилов Р.М., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Петухов А.И., Сараев А.В., Божкова С.В. и др. *Гонартроз: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1.
Tikhilov R.M., Kornilov N.N., Kulyaba T.A., Petukhov A.I., Saraev A.V., Bozhkova S.V. et al. *Gonarthrosis: clinical guidelines*. 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(11):48–52. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_mezhdunarodnyh_rekomendatsiy.
Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations. *RMJ. Medical Review*. 2019;(11):48–52. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_mezhdunarodnyh_rekomendatsiy.
- Carlson V.R., Ong A.C., Orozco F.R., Hernandez V.H., Lutz R.W., Post Z.D. Compliance With the AAOS Guidelines for Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Survey of the American Association of Hip and Knee Surgeons. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018;26(3):103–107. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00164>.
- Uson J., Rodriguez-García S.C., Castellanos-Moreira R., O'Neill T.W., Doherty M., Boesen M. et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1299–1305. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220266>.
- Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Brandi L.M., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014>.
- Delbarre A., Amor B., Bardoulat I., Tetafort A., Pelletier-Flury N., Orgel J.P.R.O. Do intra-articular hyaluronic acid injections delay total knee replacement in patients with osteoarthritis – A Cox model analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187227. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187227>.
- Abbott T., Altman R.D., Dimef R., Fredericson M., Vad V., Vitanzo P.J. et al. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? *Arthritis Rheum*. 2013;65:910–911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187227>.
- Shen D., Chen M., Chen K., Wang T., Lu L., Yang X. Efficacy of hyaluronic acid after knee arthroscopy: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2018;50(10):860–865. <https://doi.org/10.2340/16501977-2366>.
- Pham T., van der Heijde D., Altman R.D., Anderson J.J., Bellamy N., Hochberg M. et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(5):389–399. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.02.001>.
- Brander V., Skrepnik N., Petrella R.J., Jiang G.L., Accomando B., Vardanyan A. Evaluating the use of intra-articular injections as a treatment for painful hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study comparing a single 6-mL injection of hylan G-F 20 with saline. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(1):59–70. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.08.018>.
- Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В. Оценка безопасности, переносимости и эффективности первого отечественного генерика ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):61–68. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000589>.
Zavadovskiy B.V., Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Akhverdyan Yu.R., Papichev E.V. Assessment of the safety, tolerability and effectiveness of the first domestic generic aceclofenac in patients with undifferentiated arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(5):61–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000589>.
- Заводовский Б.В., Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р. Сравнительная эффективность и безопасность длительного и кратковременного приема ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом. *Травматология и ортопедия России*. 2020;6(2):120–127. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-2-120-127>.
Zavadovskiy B.V., Papichev E.V., Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Akhverdyan Yu.R. The comparative efficacy and safety of long and short-term continuous use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of knee osteoarthritis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020;6(2):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-2-120-127>.
- Nicholls M., Shaw P., Niaz F., Bhandari M., Bedi A. The Impact of Excluding Patients with End-Stage Knee Disease in Intra-Articular Hyaluronic Acid Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2019;36(1):147–161. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0847-1>.
- Lapane K.L., Liu S.H., Dubé C.E., Driban J.B., McAlindon T.E., Eaton C.B. Factors Associated with the Use of Hyaluronic Acid and Corticosteroid Injections among Patients with Radiographically Confirmed Knee Osteoarthritis: A Retrospective Data Analysis. *Clin Ther*. 2017;39(2):347–358. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.006>.
- Chevalier X., Jerosch J., Goupille P., van Dijk N., Luyten F.P., Scott D.L. et al. Single, intra-articular treatment with 6 mL hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):113–119. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094623>.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(2):48–52. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/archive/revmatologiya-11-2-2019>.
Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to osteoarthritis therapy based on updated international recommendations. *RMJ. Medical*

- Review. 2019;(2):48–52. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/archive/revmatologiya-11-2-2019>.
27. Gregori D., Giacomelli G., Minto C., Barbetta B., Gualtieri F., Azzolina D. et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564–2579. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1931>.
 28. Conrozier T., Raman R., Chevalier X., Henrotin Y., Monfort J., Diraçoglù D. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis. The contribution of EUROVISCO group. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211018605. <https://doi.org/10.1177/1759720X211018605>.
 29. Steinmeyer J., Bock F., Stöve J., Jerosch J., Flechtenmacher J. Pharmacological treatment of knee osteoarthritis: special considerations of the new German guideline. *Orthop Rev. (Pavia)*. 2018;10(4):7782. <https://doi.org/10.4081/or.2018.7782>.
 30. Conrozier T., Eymard F., Afif N., Balblanc J.C., Legré-Boyer V., Chevalier X.; Happyvisc Study Group. Safety and efficacy of intra-articular injections of a combination of hyaluronic acid and mannitol (HAnOX-M) in patients with symptomatic knee osteoarthritis: Results of a double-blind, controlled, multi-center, randomized trial. *Knee*. 2016;23(5):842–848. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2016.05.015>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сивордова Л.Е.
 Концепция и дизайн исследования – Сивордова Л.Е.
 Написание текста – Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В.
 Сбор и обработка материала – Полякова Ю.В.
 Обзор литературы – Ахвердян Ю.Р.
 Перевод на английский язык – Папичев Е.В.
 Анализ материала – Полякова Ю.В.
 Статистическая обработка – Папичев Е.В.
 Редактирование – Заводовский Б.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Заводовский Б.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Larissa E. Sivordova
 Study concept and design – Larissa E. Sivordova
 Text development – Larissa E. Sivordova, Yuliya V. Polyakova
 Collection and processing of material – Yuliya V. Polyakova
 Literature review – Yury R. Akhverdyan
 Translation into English – Eugene V. Papichev
 Material analysis – Yuliya V. Polyakova
 Statistical processing – Eugene V. Papichev
 Editing – Boris V. Zavadovsky
 Approval of the final version of the article – Boris V. Zavadovsky

Информация об авторах:

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; Scopus ID: 367822; Resercher ID: E-4103-2016; seeword@mail.ru
Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; Scopus ID: 57193421928; Resercher ID: J-6669-2017; jpolyakova@yandex.ru
Папичев Евгений Васильевич, научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; Resercher ID: E-4103-2016; e_papichev@mail.ru
Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; doctor_2001@mail.ru
Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. имени Землячки, д. 76, корп. 2; pebma@mail.ru

Information about the authors:

Larissa E. Sivordova, Cand. Sci. (Med.), Head Researcher Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Scopus ID: 367822; Resercher ID: E-4103-2016; seeword@mail.ru
Yuliya V. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Researcher Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Scopus ID: 57193421928; Resercher ID: J-6669-2017; jpolyakova@yandex.ru
Eugene V. Papichev, Researcher Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Resercher ID: E-4103-2016; e_papichev@mail.ru
Yury R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Researcher Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; doctor_2001@mail.ru
Boris V. Zavadovsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Laboratory Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Bldg. 2, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; pebma@mail.ru

Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита: итоги 10-летнего применения

Н.В. Чичасова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

А.М. Ли́ла^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В статье представлен обзор основных сведений об эффективности и безопасности препарата тофацитиниб, месте препарата в лечении больных ревматоидным артритом (РА) в соответствии с современными международными и российскими рекомендациями. Представлены данные о механизме действия ингибиторов янус-киназ, спектре цитокинов, подавляемых тофацитинибом. Изложены результаты основных рандомизированных контролируемых исследований, в которых показана высокая клиническая эффективность препарата у пациентов, не ответивших на метотрексат (МТ) и другие синтетические классические базисные противовоспалительные (скБПВП), генно-инженерные биологические препараты, равнозначная эффективность тофацитиниба при назначении в виде монотерапии или в комбинации с МТ или другими скБПВП, с адалимумабом. Проанализирована безопасность применения тофацитиниба при длительном приеме (до 9,5 года). Отдельно представлены данные по переносимости тофацитиниба в отношении сердечно-сосудистой системы с учетом предложений, обсуждаемых на последнем конгрессе EULAR 2022 г. Представлены данные о низкой частоте серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений, включая венозные тромбозы и тромбоэмболии за длительный период наблюдения, о риске развития данных нежелательных явлений, который был не выше, чем на селективном ингибиторе янус-киназы барицитинибе. Описаны изменения лабораторных показателей на фоне приема тофацитиниба (гемоглобина, количества нейтрофилов, концентрации аминотрансферраз). Продемонстрированы отечественные данные применения тофацитиниба в лечении больных РА. Показана связь между ранним клиническим ответом на тофацитиниб (5 мг дважды в сутки) и снижением активности РА через 3 и 6 мес. у больных РА. Тофацитиниб в условиях реальной клинической практики продемонстрировал раннее развитие эффекта (к 12-й неделе) в группе пациентов, не ответивших на МТ и в 60% случаев на генно-инженерные биологические препараты, в отношении показателей воспалительной активности РА и функционального состояния пациентов. Отечественные авторы отметили высокую безопасность тофацитиниба. Сообщается о регистрации отечественного дженерика оригинального препарата тофацитиниба, зарегистрированного по тем же показаниям: РА, псориаз, псориатический артрит, псориаз ногтей, язвенный колит.

Ключевые слова: ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб, дженерик, эффективность, безопасность

Для цитирования: Чичасова Н.В., Ли́ла А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита: итоги 10-летнего применения. *Медицинский совет*. 2022;16(21):139–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: results of 10 years of use

Natalia V. Chichasova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article presents a review of the basic data on the efficacy and safety of the drug tofacitinib, the place of the drug in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) patients according to current international and Russian recommendations. Data on the mechanism of action of Janus kinase inhibitors, the spectrum of cytokines inhibited by tofacitinib is presented. The results of major randomised controlled trials demonstrating high clinical efficacy in patients who have not responded to methotrexate (MT) and other synthetic classical anti-rheumatic drugs (SCARDs), genetically engineered biologic drugs, are presented, with equal efficacy of tofacitinib when given as monotherapy or in combination with MT or other SCARDs, with adalimumab. The safety of tofacitinib with long-term treatment (up to 9.5 years) is analysed. The cardiovascular tolerability of tofacitinib is presented separately, considering the proposals discussed at the last EULAR 2022 Congress. The low incidence of serious cardiovascular adverse events, including venous thrombosis and thromboembolism over the long-term follow-up period, and

the risk of these adverse events, which was no higher than on the selective Janus kinase inhibitor baricitinib, are presented. Changes in laboratory parameters (haemoglobin, neutrophil count, aminotransferase concentration) during tofacitinib administration are described. Domestic data on the use of tofacitinib in the treatment of RA patients is demonstrated. An association was shown between early clinical response to tofacitinib (5 mg twice daily) and a reduction in RA activity after 3 and 6 months in RA patients. Tofacitinib in real clinical practice showed early development of effect (by week 12) in the group of patients who did not respond to MT and in 60% of cases to genetically engineered biologic drugs, with respect to indicators of inflammatory activity of RA and functional status of patients. Domestic authors have noted the high safety of tofacitinib. A domestic generic version of the original drug tofacitinib has been reported to be registered for the same indications: RA, psoriatic arthritis, plaque psoriasis, ulcerative colitis.

Keywords: Janus kinase inhibitors, tofacitinib, generic, efficacy, safety

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: results of 10 years of use. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На рубеже XX и XXI вв. вследствие открытия роли многочисленных цитокинов, лежащих в основе патогенеза аллергических, воспалительных и аутоиммунных расстройств, был разработан и внедрен в практику большой класс высокоэффективных терапевтических моноклональных антител и рекомбинантных белков, которые нацелены на ингибирование цитокинов и их рецепторы и (или) патологическую активацию клеток иммунной системы [1, 2]. Внедрение в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно изменило возможности подавления активности и прогрессирования при ревматоидном артрите (РА), серонегативных спондилоартропатиях, воспалительных заболеваниях кишечника с явным улучшением исходов данных заболеваний. Именно появление ГИБП позволило сформулировать основные принципы стратегии лечения воспалительных ревматических заболеваний с обозначением основной цели лечения – достижение ремиссии или низкой активности у всех пациентов [3–6].

Следующей важной вехой в оптимизации лечения хронических воспалительных заболеваний суставов явилась разработка и внедрение синтетических препаратов – ингибиторов янус-киназ (ИЯК), что позволило расширить арсенал лекарственных средств клиницистов и облегчить подбор наиболее эффективной терапии пациентам, недостаточно ответившим на синтетические классические базисные противовоспалительные препараты (скБПВП) и ГИБП. Недаром в последних рекомендациях Европейской антиревматической лиги (The European Alliance of Associations for Rheumatology – EULAR) был добавлен еще один принцип ведения больных РА: «Пациентам требуется доступ к нескольким препаратам с различными механизмами действия для устранения гетерогенности РА; им может потребоваться несколько последовательных терапий в течение жизни» [7]. Терапевтическим действием ИЯК является обратимое блокирование аденозинтрифосфата – связывающего участка янус-киназ. Обратимость блокирования янус-киназ разного класса определяет быстроту как развития, так и прекращения противовоспалительного, иммуномодулирующего и анальгетического эффекта препаратов после их назначения и отмены. В зависимости от селектив-

ности к различным янус-киназам препараты подразделяются на неселективные (пан)ингибиторы янус-киназ и селективные ИЯК барицитиниб и упадацитиниб.

Первым представителем класса ИЯК является тофацитиниб (ТОФА), который зарегистрирован для лечения РА [8], псориатического артрита [9, 10], а также язвенного колита [11]. ТОФА классифицируется как таргетный сБПВП [12] и включен в европейские [7] и российские [13] клинические рекомендации по лечению РА, а также в рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology) по лечению псориатического артрита [14].

Ингибция ТОФА янус-киназ 1-го, 2-го и 3-го типа и тирозин-киназы приводит к подавлению активности различных провоспалительных цитокинов. В частности, ТОФА эффективно ингибирует индуцированное интерлейкином (IL) 15 фосфорилирование белков – преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (Signal Transducer and Activator of Transcription proteins – STAT) STAT5 и индуцированное IL-6 фосфорилирование STAT1 и STAT3 [15]. Как IL-15, так и IL-6 зависят от JAK1, а IL-15 также зависит от JAK3. ТОФА ингибирует GM-CSF-индуцированное фосфорилирование STAT5 – сигнальное событие, опосредованное JAK2. ТОФА ингибировал острую липополисахарид-индуцированную воспалительную реакцию, которая зависит от интерферона (IFN) γ и STAT1. ТОФА ингибирует и выработку фактора некроза опухоли (ФНО) α , в то время как выработка противовоспалительного цитокина IL-10 усиливается. Эти результаты были интерпретированы как согласующиеся с ингибированием передачи сигналов IFN- γ ТОФА посредством блокады JAK1. ТОФА оказывает ингибирующее влияние и на выработку IL-12, -21, -23 [16].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

У пациентов с РА клиническая эффективность и безопасность ТОФА была продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) программы ORAL (табл. 1). В РКИ участвовало более 6000 пациентов, длительность наблюдения составляла до 8 лет [17–23]. Эти исследования показали, что ТОФА эффективен в отношении подавления активности, улучшения функции и качества жизни при раннем и развернутом РА [24] в качестве

● **Таблица 1.** Рандомизированные контролируемые исследования программы ORAL

● **Table 1.** Randomised controlled trials of the ORAL programme

Показатель	Не ответившие на скБПВП		Не ответившие на МТ			Не ответившие на иФНО	MT-naïve
Исследование	ORAL Solo (n = 610)	ORAL Sync (n = 792)	ORAL Scan (n = 797)	ORAL Standart (n = 717)	ORAL Strategy (n = 717)	ORAL Step (n = 399)	ORAL Start (n = 952)
Длительность, мес.	6	12	24	6	12	6	24
Фоновое лечение	Нет	скБПВП	МТ	МТ	Нет и МТ	МТ	Нет
Особенность исследования	Монотерапия ТОФА	Комбинация с скБПВП	Оценка индекса Шарпа на фоне комбинации ТОФА с МТ	Комбинация ТОФА с МТ, активный контроль – адалимумаб	Монотерапия ТОФА и комбинация его с МТ, активный контроль – адалимумаб	Комбинация с МТ	Оценка индекса Шарпа на фоне монотерапии ТОФА

Примечание. МТ – метотрексат; скБПВП – синтетические классические базисные противовоспалительные препараты; иФНО – ингибитор фактора некроза опухоли; ТОФА – тофацитиниб.

монотерапии [20] или в комбинации с МТ [21], а также у пациентов, не получавших лечения [23] или рефрактерных к лечению БПВП [21] и ингибиторами ФНО (иФНО) [18]. Было доказано, что ТОФА превосходит метотрексат (МТ) [17, 25] и не уступает адалимумабу [19]. Он предотвращает прогрессирование структурных заболеваний суставов с помощью обычной рентгенографии и магнитно-резонансной томографии [17, 23, 25]. Наибольшее подавление рентгенологической прогрессии наблюдалось у пациентов с более выраженными исходными структурными повреждениями, но улучшение было отмечено и в других группах [26].

Анализ результатов долгосрочных расширенных исследований, являющихся продолжением РКИ 3-й (открытой) фазы, показали длительную эффективность и безопасность ТОФА как в комбинации с МТ и другими БПВП, так и в виде монотерапии у пациентов с РА, которая сравнима с терапией ГИБП [27–31].

Оценка переносимости ТОФА в РКИ при РА показала, что развитие наиболее частых нежелательных явлений (НЯ) определяется механизмом действия ТОФА.

Данные об НЯ, полученные в продленной фазе РКИ (до 9,5 лет), представлены в *табл. 2* [32]. НЯ оценены у всех пациентов (до 114-го месяца), получавших ТОФА в дозе 5 или 10 мг дважды в сутки. Общая экспозиция приема ТОФА составила 16 291 пациенто-год (4683 пациенто-года в популяции, получавшей дозу 5 мг дважды в сутки, и 11 608 пациенто-лет в популяции, получавшей дозу 10 мг дважды в сутки). Выраженность НЯ была легкой (57–59%) или умеренной (36–36%) степени тяжести при приеме ТОФА 5 и 10 мг дважды в сутки соответственно. Отдельные НЯ, которые встречались с частотой $\geq 2\%$, представлены в *табл. 3*.

Наиболее распространенными серьезными НЯ в целом на группу получавших любую дозу ТОФА были инфекции и инвазии (405/4481, 9%), нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (246/4481, 5,5%), в том числе пневмония (96/4481, 2,1%), остеоартрит (86/4481, 1,9%), РА (34/4481, 0,8%); 1,1% пациентов сообщили в качестве серьезного НЯ ухудшение состояния.

Относительный риск случаев, связанных со злокачественными новообразованиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, смертностью и инфекциями, был $< 0,5$; исключение составляли опоясывающий лишай (*Herpes zoster*), все серьезные инфекции и немеланомный рак кожи.

● **Таблица 2.** Анализ нежелательных явлений при длительном (до 9,5 года) приеме тофацитиниба

● **Table 2.** Analysis of adverse events during long-term (up to 9.5 years) administration of tofacitinib

Тип нежелательного явления	Доза тофацитиниба 2 раза в сутки		Суммарно (n = 4481)
	5 мг (n = 1123)	10 мг (n = 3358)	
Любое, n (%)	1015 (90,4)	3081 (90,0)	4036 (90,1)
Серьезное, n (%)	346 (30,8)	997 (29,7)	1343 (30,0)
Отмена из-за нежелательного явления, n (%)	315 (28,0)	875 (24,0)	1120 (25,0)
Уменьшение дозы, n (%)	75 (14,5)	86 (6,5)	161 (8,7)

● **Таблица 3.** Нежелательные явления, встречавшиеся с частотой больше 2% в рандомизированных контролируемых исследованиях 3-й фазы, %

● **Table 3.** Adverse events occurring with an incidence greater than 2% in randomised controlled phase 3 trials, %

Тип нежелательных явлений	Доза тофацитиниба 2 раза в сутки		Плацебо (n = 681)
	5 мг (n = 1216)	10 мг (n = 1214)	
Инфекции верхних дыхательных путей	4,4	3,9	3,4
Головная боль	4,4	3,2	2,2
Назофарингит	3,9	2,9	2,8
Диарея	3,7	2,8	2,3
Тошнота	2,6	2,1	2,6
Инфекции мочевыводящих путей	2,1	2,0	1,8
Гипертензия	1,6	2,2	1,0
Диспепсия	1,6	2,1	1,6
Периферические отеки	1,4	1,7	2,3
Повышение креатинфосфокиназы в сыворотке крови	0,7	2,1	0,4
Бронхит	1,2	1,1	1,5
Кашель	0,9	1,3	1,6
Артралгии	1,1	0,7	2,3
Ревматоидный артрит	1,4	0,4	2,5
Сыпь	0,3	0,8	0,7

Общий риск развития *Herpes zoster* по РКИ (478 пациентов) составил 4,4 на 100 пациенто-лет (95% доверительный интервал (ДИ): 3,8–4,9), но риск был значительно выше в Азии (7,7 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ: 6,4–9,3), у лиц пожилого возраста (1,9, 95% ДИ: 1,5–2,6) и был одинаковым у пациентов, получавших 5 мг ТОФА два раза в день (4,4 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ: 3,2–6,0), и у пациентов, получавших 10 мг два раза в день (4,2 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ: 3,1–5,8), на плацебо его частота составила 1,5 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,5–4,6) [33]. Большинство случаев опоясывающего лишая были несерьезными (503/526, 96%) [29], а его рецидивы отмечены только у 30 пациентов. Следует отметить, что при применении ТОФА в комбинации с СКПВП по сравнению с монотерапией повышался риск опоясывающего лишая (3,6 против 2,4). Среди пациентов, получавших ТОФА в комбинации, применение дозы 10 мг дважды в сутки сопровождалось увеличением риска развития НЯ по сравнению с дозой 5 мг дважды в сутки для всех серьезных инфекций (3,0 против 1,9), опоясывающего лишая (4,1 против 2,2) и оппортунистических инфекций, исключая туберкулез (0,6 против 0,0). К факторам риска тяжелых инфекционных НЯ относят прием гормональных контрацептивов, значительные функциональные нарушения, лимфопению (< 500 в мм^3), пожилой возраст, применение ТОФА во 2-й и 3-й линии терапии, азиатскую расу [29].

Особый интерес представляет риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В исследованиях программы ORAL (медианы наблюдения 4,0 года) частота серьезных сердечно-сосудистых явлений (Major Cardiovascular Events – MACE) была выше при использовании ТОФА (все дозы) (3,4%; 98 пациентов), чем при применении иФНО (2,5%; 37 пациентов) [34]. Эти данные послужили поводом для отдельного обсуждения на последнем конгрессе EULAR 2022 г. с предложением внести в рекомендации по ведению больных РА EULAR 2019 г. [7] дополнение к рекомендации №8: «Если цель лечения не достигнута в результате применения стратегии первоочередной терапии СБПВП при наличии факторов неблагоприятного прогноза, следует добавить ГИБП; можно рассмотреть применение иЯК, но необходимо принять во внимание соответствующие факторы риска. Следует учитывать, что по данным продленных исследований и метаанализа частота MACE на фоне ТОФА невелика и составляет 0,2–0,7 на 100 пациенто-лет» [35, 36]. Более того, имеются данные о положительной динамике атеросклеротического поражения сонных артерий (толщина комплекса «интима – медиа») на фоне лечения ТОФА, коррелирующее со снижением воспалительной активности РА [37] и улучшением антиоксидантных свойств липопротеидов высокой плотности в крови пациентов [38]. Тем не менее при намерении назначения иЯК следует принять во внимание следующие факторы риска развития НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы и злокачественных новообразований: возраст пациента старше 65 лет, курение в настоящем или в прошлом в анамнезе, другие факторы сердечно-сосудистого риска, другие факторы риска развития злокачественных ново-

образований, факторы риска развития тромбоэмболических явлений.

Эпизоды венозной тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен, наблюдались у пациентов, получавших как барицитиниб (4 мг в день)¹, так и ТОФА (как по 5 мг, так и особенно по 10 мг два раза в день), особенно у пациентов с повышенными факторами риска тромбоэмболических осложнений и пожилого возраста [7]. Недавно были опубликованы дополнительные сведения из анализа базы данных Всемирной организации здравоохранения [39]. Авторы заявили, что классические факторы риска (т. е. возраст, предыдущие эпизоды тромбоэмболии и использование контрацептивов) были напрямую связаны с развитием тромбоэмболических осложнений.

Следует учитывать, что существует тесная взаимосвязь между воспалительной активностью данного цитокина и его ролью в образовании тромбов [40]. Цитокины, такие как IFN- α и γ , IL-6, -9, -12 и -23, являются сильными провоспалительными цитокинами и имеют сильный протромботический потенциал. Следовательно, ингибирование пути JAK/STAT, который способствует активности конкретного цитокина, может привести к снижению риска тромбоэмболии, обусловленной цитокинами [40].

Недавнее исследование T. Giménez Poderós et al. [41] показало, что ТОФА в низких и средних дозах (10–20 мг в день) может играть защитную роль против тромбоэмболических осложнений. В систематическом обзоре и метаанализе оценивали НЯ у пациентов, получавших ТОФА или барицитиниб до июля 2020 г. Были проанализированы данные 59 исследований с участием 14 335 пациентов, получавших иЯК, и 1112 пациентов, получавших другой активный препарат или плацебо. Метаанализ показал, что отношение шансов (ОШ) развития венозных тромбоэмболий составило 0,29 для ТОФА (95% ДИ: 0,10–0,84) и 3,39 для барицитиниба (95% ДИ: 0,82–14,04). При применении ТОФА ОШ наблюдалось для дозы 10 мг/с (ОШ 0,18; 95% ДИ: 0,02–1,60) и дозы 20 мг/с (ОШ 0,19; 95% ДИ: 0,04–0,91). Таким образом, ОШ было меньше единицы для доз 10 и 20 мг/с, что указывает на то, что прием ТОФА не связан с повышенным риском венозных тромбоэмболий и в этом отношении имеет даже более высокий профиль безопасности, чем барицитиниб.

Новые результаты могут считаться спорными, поскольку авторы проводили анализ только контролируемых обсервационных и клинических исследований, следовательно, эти данные получены в идеализированных условиях (оценены пациенты, соответствующие критериям включения и исключения). Тем не менее эти результаты должны учитываться в реальной клинической практике.

Изменение лабораторных показателей на фоне приема ТОФА хорошо известны по данным РКИ, оно аналогично изменению лабораторных параметров на фоне других препаратов, ингибирующих активность IL-6: транзиторные нейтропении развиваются редко со снижением уровня нейтрофилов к 6–8-й неделе примерно на $1,0$ и $1,5 \times 10^3/\text{л}$ для ТОФА в дозе 5 и 10 мг дважды в сутки соответственно.

¹ U.S. FDA. Information on Cefepime (marketed as Maxipime). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-cefepime-marketed-maxipime>.

Повышение концентрации аминотрансфераз в РКИ 3-й фазы встречались реже, чем в 2% случаев. Так, для аланинаминотрансферазы риски повышения < 3 нижних границ нормы были 0,98 (95% ДИ: 0,84–1,15), 1,04 (95% ДИ: 0,83–1,28) и 0,93 (95% ДИ: 0,68–1,25) для всего ТОФА, пациентов, получавших ТОФА в качестве комбинированной терапии (88/2464), и пациентов, получавших ТОФА в качестве монотерапии (44/1298), соответственно [30].

Прием ТОФА не ассоциируется с развитием анемии: значимое снижение концентрации гемоглобина (≤ 7 г/л) наблюдается редко (менее чем у 2% пациентов) [42].

Таким образом, данные РКИ, систематических обзоров и метаанализов свидетельствуют о достаточно высокой безопасности ТОФА в лечении РА.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА

В отечественной литературе имеются сообщения об эффективности и безопасности ТОФА. В открытом наблюдательном исследовании [43] оценена связь между ранним клиническим ответом на ТОФА (5 мг дважды в сутки) и снижением активности РА через 3 и 6 мес. у 88 больных РА (средний возраст – $53,7 \pm 11,5$ года; 79,3% женщин, 20,7% мужчин), включенных в национальный регистр ОРЕЛ (Общероссийский РЕгистр больных артритом), которым в связи с недостаточной эффективностью скБПВП и неэффективностью или непереносимостью ГИБП был назначен ТОФА. Отмечено быстрое развитие анальгетического эффекта ТОФА: уже через 7 дней после начала приема ТОФА отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли (оценена по визуальной аналоговой шкале ВАШ) – с $5,3 \pm 2,0$ до $4,1 \pm 1,8$ см (на 22,6%; $p < 0,01$). Через 3 и 6 мес. отмечалось статистически значимое снижение активности болезни по индексу DAS28-СРБ в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,001$) без достоверных различий между показателями DAS28-СРБ через 3 и 6 мес. ($p = 0,804$). Отмечена четкая корреляция между числом пациентов со значительным уменьшением боли через 28 дней ($\geq 50\%$) и числом пациентов, достигших низкой активности РА через 3 и 6 мес. ($r_s = 0,548$, $p = 0,000$ и $r_s = 0,790$, $p = 0,000$ соответственно). Авторы не отметили развития серьезных НЯ при приеме ТОФА.

По данным, полученным в рамках регистра ОРЕЛ, в который были включены 347 пациентов с РА, лечение ТОФА (в течение 12 нед.) приводило к снижению активности заболевания: ремиссия достигнута у 13,2% пациентов, а низкая активность – у 10,6% пациентов. При этом эффективность терапии ТОФА не зависела от предшествующего приема ГИБП [44].

В исследовании В.И. Мазурова и др. [45] оценена эффективность и безопасность терапии ТОФА в комбинации с МТ в реальной клинической практике по применению у 33 больных активным РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии. ТОФА назначался в дозе 10 (30 пациентов) и 20 мг/с (3 пациента). До назначения ТОФА все пациенты получали скБПВП, наиболее часто МТ (99%), 26 пациентов продолжали получать МТ (средняя

доза 20 мг/нед) в комбинации с ТОФА. 60% пациентов ранее получали и ГИБП, а 15% имели опыт применения 2–3 ГИБП с недостаточным эффектом. Средний балл индекса активности DAS28-СРБ составил $6,14 \pm 1,0$, что соответствует высокой степени активности РА.

Достоверное снижение показателей воспалительной активности и функционального индекса HAQ отмечалось уже к 12-й неделе наблюдения, и в дальнейшем снижение продолжалось. Эта динамика была высоко достоверна ($p < 0,01$). Так, индекс HAQ через 12 нед. снизился с 1,654 балла до 1,32 балла, а при лечении до 54 нед. – до 1,15 балла, к 114-й неделе – до 0,92 балла ($p < 0,01$). Индекс активности DAS28-СРБ в эти сроки снизился до 4,4, 3 и 3,37 балла соответственно ($p < 0,01$).

За время клинического исследования [45] серьезных НЯ не отмечено. Зафиксировано 9 несерьезных НЯ у 8 (25,0%) пациентов: рецидивирующая герпес-вирусная инфекция встречалась у 3 (9%), лихорадка (максимально $38,5^\circ\text{C}$ в течение первых 48 ч от начала приема) – у 2 (6%) пациентов, НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта включали тошноту, изжогу и встречались в 4 случаях (12%). Случаев развития цитопении, туберкулеза и онкологического процесса не выявлено. Терапия из-за НЯ была прекращена только у трех пациентов (9%). Результаты данного исследования показали, что применение ТОФА при РА позволяет достичь ремиссии (18%) или низкой активности заболевания (49%) у пациентов, недостаточно отвечающих на терапию БПВП и ГИБП как во второй, так и в третьей линии терапии.

Недавно в РФ был зарегистрирован дженерик оригинального ТОФА (производства «Пфайзер» Германия) – препарат Тофара®² (производства «ПСК Фарма», Россия). Так же как и внедрение в клиническую практику биоаналогов ГИБП, регистрация и внедрение дженерика иЯК ТОФА расширяют возможности клиницистов в лечении больных РА с недостаточным эффектом скБПВП вследствие экономической выгоды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неселективный иЯК ТОФА по данным РКИ и клинической практики демонстрирует высокую эффективность при лечении больных РА с быстрым (в первые недели) развитием анальгетического и противовоспалительного эффекта. За более чем 9 лет использования препарата зарегистрирована устойчивость достигнутого улучшения и отсутствие нарастания частоты или появления НЯ, ранее не описанных. При РА реализуется и возможность ТОФА подавлять прогрессирование повреждения суставов. Регистрация дженерика ТОФА Тофара® российского производства должно облегчить доступ к высокоэффективному и достаточно безопасному методу лечения большого количества больных РА.

Поступила / Received 12.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.09.2022
Принята в печать / Accepted 05.10.2022

² Государственный реестр лекарственных средств. Тофара®. Номер регистрации ЛП-006676, дата регистрации 28.12.2020. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLS_View_v2.aspx?routingGuid=92aee3f3-2bfe-4448-9d4b-11985eb6bd41.

Список литературы / References

- Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., O'Shea J.J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25–36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167>.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409–419. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419>.
- Nasonov E.L. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409–419. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419>.
- Van Vollenhoven R.F., Mosca M., Bertias G., Isenberg D., Kuhn A., Lerstrom K. et al. Treat-to target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958–967. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205139>.
- Smolen J., Braun J., Dougados M., Emery P., Fitzgerald O., Helliwell P. et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6–16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203419>.
- Kitz U., Smolen J., Bardin T., Cohen S.A., Dalbeth N., Doherty M. et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):632–638. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209467>.
- Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- Dhillon S. Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987–2001. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0835-9>.
- Berekmeri A., Mahmood F., Wittmann M., Helliwell P. Tocilizumab for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(9):719–730. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018>.
- Ly K., Beck K.M., Smith M.P., Orbai A.M., Liao W. Tocilizumab in the management of active psoriatic arthritis: patient selection and perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2019;9:97–107. <https://doi.org/10.2147/PTT.S161453>.
- D'Amico F., Parigi T.L., Fiorino G., Peyrin-Birolet L., Danese S. Tocilizumab in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;16(12):1756284819848631. <https://doi.org/10.1177/1756284819848631>.
- Smolen J.S., van der Heijde D., Machold K.P., Aletaha D., Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3–5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317>.
- Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с.
- Nasonov E.L. (ed.). *Russian clinical guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)
- Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., Gladman D.D., Deal C., Deodhar A. et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):2–29. <https://doi.org/10.1002/acr.23789>.
- Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., Clark J.D., Telliez J.B., Dowty M.E. et al. The mechanism of action of tocilizumab – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):318–328. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966791/>.
- Ghoreschi K., Jesson M.I., Li X., Lee J.L., Ghosh S., Alsop J.W. et al. Modulation of Innate and Adaptive Immune Responses by Tocilizumab (CP-690,550). *J Immunol*. 2011;186(7):4234–4243. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003668>.
- Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., Wilkinson B., Bradley J.D., Gruben D. et al. Tocilizumab versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377–2386. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1310476>.
- Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C., Vollenhaupt J., Zerbin C., Benda B. et al. Tocilizumab (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451–460. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61424-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61424-x).
- Van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., Lee E.B., Garcia Meijide J.A., Wagner S. et al. Tocilizumab or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508–519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112072>.
- Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Schulze-Koops H., Connel C.A., Bradley J.D. et al. Placebo-controlled trial of Tocilizumab monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
- Kremer J.M., Li Z.G., Hall S., Fleischmann R., Genovese M., Martin-Mola E. et al. Tocilizumab in combination with nonbiologic disease modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trials. *Ann Int Med*. 2013;159(4):253–261. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006>.
- Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Schulze-Koops H., Connell C.A., Bradley J.D. et al. Placebo-Controlled Trial of Tocilizumab Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
- Conaghan P.G., Østergaard M., Bowes M.A., Wu C., Fuerst T., van der Heijde D. et al. Comparing the effects of tocilizumab, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naïve, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1024–1033. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208267>.
- Fleischmann R.M., Huizinga T.W.J., Kavanaugh A.F., Wilkinson B., Kwok K., DeMasi R., van Vollenhoven R.F. Efficacy of tocilizumab monotherapy in methotrexate-naïve patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2(2):e000262. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000262>.
- Van der Hijde D., Tanaka Y., Fleischmann R., Keystone E., Kremer J., Zerbin C. et al. Tocilizumab (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559–570. <https://doi.org/10.1002/art.37816>.
- Landewe R.B.M., Connell C.A., Bradley J.D., Wilkinson B., Gruben D., Strengtholt S. van der Heijde D. Is radiographic progression in modern rheumatoid arthritis trials still a robust outcome? Experience from tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):212. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1106-y>.
- Wollenhaupt J., Silverfield J., Lee E.B., Curtis J.R., Wood S.P., Soma K. et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open label, long term extension studies. *J Rheumatol*. 2014;41(5):837–852. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130683>.
- Yamanaka H., Tanaka Y., Takeuchi T., Sugiyama N., Yuasa H., Toyozumi S. et al. Tocilizumab, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background MTX, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:34. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0932-2>.
- Cohen S.B., Tanaka Y., Mariette X., Curtis J.R., Lee E.B., Nash P. et al. Long-term safety of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1253–1262. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis2016-210457>.
- Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R., Silverfield J., Terry K., Soma K. et al. Safety and efficacy of tocilizumab for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1866-2>.
- Pope J.E., Keystone E., Jamal S., Wang L., Fallon L., Woolcott J. et al. Persistence of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies up to 9.5 years. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(2):73–82. <https://doi.org/10.1002/acr2.1010>.
- Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R., Silverfield J., Terry K., Soma K. et al. Safety and efficacy of tocilizumab for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1866-2>.
- Wintrop K.L., Yamanaka H., Valdez H., Mortensen E., Chew R., Krishnaswami S. et al. Herpes Zoster and Tocilizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(10):2675–2684. <https://doi.org/10.1002/art38745>.
- Yttberg S.R., Bhatt D.L., Mikuls T.R., Koch G.G., Fleischmann R., Rivas J.L. et al. Cardiovascular and cancer risk with Tocilizumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316–326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>.
- Xie W., Huang Y., Xiao S., Sun X., Fan Y., Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1048–1054. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214846>.
- Charles-Schoeman C., DeMasi R., Valdez H., Soma K., Hwang L.J., Boy M.G. et al. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Phase III and Long Term Extension Studies of Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(9):1450–1459. <https://doi.org/10.1002/art.40911>.
- Kume K., Amano K., Yamada S., Kanazawa T., Ohta H., Hatta K. et al. Tocilizumab improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):2079–2085. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3844-9>.
- Luisse A., Pierini F., Gandino L., Botta E., Brites F., Boero L. et al. Effect of tocilizumab on the qualitative profile of high density lipoproteins molecules in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl. 10):1415. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-tocilizumab-on-the-qualitative-profile-of-high-density-lipoproteins-molecules-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.
- Vallejo-Yagüe E., Weiler S., Micheroli R., Burden A.M. Thromboembolic Safety Reporting of Tocilizumab and Baricitinib: An Analysis of the WHO Vigibase. *Drug Saf*. 2020;43(9):881–891. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00958-9>.
- Mosevoll K.A., Johansen S., Wendelbo Ø., Nestad I., Bruserud Ø., Reikvam H. Cytokines, Adhesion Molecules, and Matrix Metalloproteinases as Predisposing, Diagnostic, and Prognostic Factors in Venous Thrombosis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:147. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00147>.
- Giménez Poderós T., Gallardo Borge S., Vazquez-Ferreiro P. Risk of Venous Thromboembolism Associated With Tocilizumab and Baricitinib:

- A Systematic Review and Indirect Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*. 2020;40(12):1248–1264. <https://doi.org/10.1002/phar.2472>.
42. Schulze-Koops H., Strand V., Nduaka C., DeMasi R., Wallenstein G., Kwok K., Wang L. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):46–57. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew329>.
 43. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Лила А.М., Мазуров В.И. и др. Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):394–400. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-394-400>.
Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirjanova V.N., Filatova E.S., Lila A.M., Mazurov V.I. et al. Evaluation of the effectiveness of Tofacitinib in rheumatoid arthritis in real clinical practice: The relationship between pain relief in the first 4 weeks and disease activity after 3–6 months. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):394–400. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-394-400>.
 44. Авдеева А.С., Мисиюк А.С., Сатыбалдыев А.М., Лукина Г.В., Сороцкая В.Н., Жилиев Е.В. и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):262–267. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2891>.
Avdeeva A.S., Misiyuk A.S., Satybaldyev A.M., Lukina G.V., Sorotskaya V.N., Zhilyaev E.V. et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian arthritis registry (OREL). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):262–267. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2891>.
 45. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдукова И.З. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):152–156. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2519>.
Mazurov V.I., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Gaidukova I.Z. The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):152–156. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2519>.

Информация об авторах:

Чичасова Наталья Владимировна, д.м.н., старший преподаватель учебно-методического отдела, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; профессор кафедры ревматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedrarheum@yandex.ru

Лила Александр Михайлович, д.м.н., директор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sokrat@irramn.ru

Information about the authors:

Natalia V. Chichasova, Dr. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Educational and Methodological Department, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila, Dr. Sci. (Med.), Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sokrat@irramn.ru

Остеоартрит суставов кистей. Обзор клинических рекомендаций

Ю.С. Филатова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

М.В. Ильин, <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>, michael_ilyin@list.ru

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

Резюме

В статье рассматривается распространенность остеоартрита суставов кистей. Освещаются современные аспекты патогенеза и лидирующая роль воспаления в нем. В статье оцениваются факторы риска развития остеоартрита суставов кистей. По данным последних исследований, одними из важных факторов, увеличивающих риск развития остеоартрита суставов кистей, являются пол (у женщин в перименопаузе ввиду снижения уровня эстрогенов определяется более высокий риск развития остеоартрита суставов кистей по сравнению с мужчинами того же возраста) и ожирение как одна из причин системного воспаления. В статье обращается внимание на исследования, изучающие широкий спектр биомаркеров сыворотки, обладающие диагностической и прогностической ценностью, а также роль визуализации синовиита как фактора, способствующего прогрессированию заболевания. Также в статье обсуждаются последние рекомендации ведущих профессиональных сообществ EULAR и ARC по лечению пациентов с остеоартритом суставов кистей. Согласно современным принципам лечение пациентов должно включать комбинацию фармакологических и нефармакологических методов и быть направлено не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, качества жизни больных, но и на предотвращение/замедление прогрессирования заболевания. Вместе с тем обращается внимание на основные положения по рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) ведущих российских ассоциаций и сообществ, в которых сделаны акценты на возможных нежелательных реакциях НПВП. В статье большое внимание уделяется использованию хондроитина сульфата как вещества, рекомендованного для лечения остеоартрита суставов кистей ведущими международными сообществами. Авторами приведены результаты ряда исследований, доказывающих безопасность и эффективность применения хондроитина сульфата при остеоартрите суставов кистей.

Ключевые слова: системное воспаление, пол, ожирение, фармакотерапия, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, хондроитин сульфат, EULAR, ARC

Для цитирования: Филатова Ю.С., Ильин М.В. Остеоартрит суставов кистей. Обзор клинических рекомендаций. *Медицинский совет.* 2022;16(21):146–154. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-146-154>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Osteoarthritis of the joints of the hands. Review of clinical recommendations

Yulia S. Filatova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

Mikhail V. Ilyin, <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>, michael_ilyin@list.ru

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

Abstract

The article discusses the prevalence of osteoarthritis of the joints of the hands. The modern aspects of pathogenesis and the leading role of inflammation in it are highlighted. The article assesses the risk factors for osteoarthritis of the joints of the hands. According to recent studies, one of the important factors that increase the risk of developing osteoarthritis of the joints of the hands are gender (in premenopausal women, due to a decrease in estrogen levels, a higher risk of developing osteoarthritis of the joints of the hands is determined compared to men of the same age) and obesity as one of the causes of systemic inflammation. The article draws attention to studies studying a wide range of serum biomarkers with diagnostic and prognostic value, as well as the role of synovitis imaging as a factor contributing to the progression of the disease. The article also discusses the latest recommendations of the leading professional communities of EULAR and ARC on the treatment of patients with osteoarthritis of the joints of the hands. According to modern principles, the treatment of patients should include a combination of pharmacological and non-pharmacological methods and is aimed not only at reducing pain and improving the functional state of the joints, the quality of life of patients, but also at preventing / slowing the progression of the disease. Attention is also drawn to the main provisions on the rational use of NSAIDs by leading Russian associations and communities, which focus on possible adverse reactions of NSAIDs. The article pays great attention to the use of chondroitin sulfate as a substance recommended for the treatment of osteoarthritis of the joints of the hands by leading international communities. The authors present the results of a number of studies proving the safety and effectiveness of the use of chondroitin sulfate in osteoarthritis of the joints of the hands.

Keywords: systemic inflammation, gender, obesity, pharmacotherapy, delayed-acting symptom-modifying drugs, chondroitin sulfate, EULAR, ARC

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит суставов кистей (ОА СК) – одна из самых частых локализаций остеоартрита (ОА), занимает второе место по распространенности после ОА коленных суставов. Чаще выявляется у женщин, и чем больше возраст, тем выше вероятность заболевания ОА СК.

В настоящее время выделяют симптоматический и рентгенологический ОА. Разделение ОА СК на симптоматический и рентгенологический объясняется отсутствием у рентгенологического ОА СК классических жалоб, характерных для ОА (боль в суставах при движении и утренняя скованность). По данным последнего эпидемиологического исследования 2020 г., распространенность симптоматического ОА СК составляет 22,4%, и это выше, чем распространенность ОА коленных суставов и суставов стоп (17,4 и 16,5% соответственно) [1].

Распространенность рентгенологического и симптоматического ОА СК была изучена С. Eaton. Так, среди 3 588 участников исследования рентгенологический ОА суставов кистей встречался в 41,4% случаев, а симптоматический – в 12,4%. В течение 48 мес. наблюдения за пациентами у 27,3% участников отмечалось прогрессирование остеоартрита. При этом среди пациентов с симптоматическим ОА частота прогрессирования составила 16,9%, а среди пациентов с рентгенологическим ОА СК – 5,6%. При анализе факторов, способствующих развитию ОА, лидирующими были возраст, пол и раса. Как у мужчин, так и у женщин с возрастом распространенность ОА СК увеличивается, но у женщин пик распространенности достигается в возрасте 55–65 лет. Также у женщин чаще встречается симптоматический ОА СК, чем у мужчин, и самой распространенной формой заболевания является поражение дистальных межфаланговых суставов, а у мужчин – запястно-пястного фалангового сустава (ЗППС) [2].

ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА

Ведущим признаком ОА являются дегенеративно-деструктивные изменения суставного хряща, сопровождающиеся воспалением с формированием хондрита, синовита и остеита. Хронический воспалительный процесс в синовиальной оболочке способствует нарушению баланса между анаболическими и катаболическими процессами с преобладанием последних, что приводит к изменению метаболизма хондроцитов. В основе нарушения метаболизма хряща лежат количественные и качественные изменения протеогликанов – белково-полисахаридных комплексов, обеспечивающих стабильность структуры коллагеновой сети, которая является основой хрящевого матрикса.

Роль воспаления в развитии и прогрессировании ОА СК активно изучается. В настоящее время точные меха-

низмы развития ОА СК до конца неясны. Считается, что механическая нагрузка играет значительную роль в патогенезе, этот факт подтверждается более высокой распространенностью ОА у пациентов, имеющих большую нагрузку на правую руку (80% правшей имеют правосторонний симптоматический ОА СК), при этом симптоматический ОА СК не встречается у пациентов с обездвиженной конечностью (например, вследствие гемипареза). По мнению некоторых авторов, воспалительные изменения в энтезисах межфаланговых суставов кистей у пациентов с ОА свидетельствуют о том, что они являются мишенью и зоной, где формируются ранние изменения, индуцирующие развитие ОА [3].

В исследовании D. Prieto-Alhambra было продемонстрировано влияние пола на риск возникновения ОА СК. Доказано, что риск достигает пика в период перименопаузы у женщин и что у женщин 50–60 лет этот риск в 3,5 раза выше по сравнению с мужчинами аналогичного возраста [4]. Это можно объяснить резким снижением уровня эстрогенов, что способствует развитию хронического воспаления, в т. ч. в хрящевой и соединительной ткани [5]. Дефицит эстрогенов не только отрицательно влияет на целостность суставного хряща, но и повышает болевую чувствительность суставов, что объясняет совпадение таких перименопаузальных симптомов, как приливы и нарушение менструального цикла, с дебютом ОА СК. Является ли эта связь следствием утраты установленных противовоспалительных и прорепаративных эффектов эстрогенов или обусловлена воздействием других половых гормонов, в настоящий момент неизвестно. Тем не менее клинико-эпидемиологические исследования показали, что более высокие уровни эндогенных эстрогенов соответствуют снижению риску ОА СК [6].

Остеоартрит является наследственно детерминированным заболеванием. В 2008 г. был опубликован крупномасштабный обзор, в котором обобщены все генетические исследования в области ОА, где было продемонстрировано, что среди всех типов ОА наиболее часто (около 60%) наследуется ОА СК независимо от предрасполагающих факторов внешней среды или демографических особенностей [7].

Исследования визуализации показали, что у большинства пациентов с ОА кисти наблюдается синовит (~50%) [8, 9] и что болезненные суставы с большей вероятностью имеют синовит, чем неболезненные [10, 11]. Кроме того, было показано, что синовит является самым сильным предиктором прогрессирования структурных повреждений при ОА СК [11–13].

Данные перспективных исследований демонстрируют прогностическое значение синовита, верифицированного при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвуковом исследовании (УЗИ), в прогрессировании заболевания и формировании центральных эрозий [12, 14–16].

Было проведено множество исследований, изучающих широкий спектр биомаркеров сыворотки, таких как СРБ, адипокины, маркеры гомеостаза хряща и кости, однако до настоящего времени не выявлены биомаркеры ОА СК, обладающие диагностической и прогностической ценностью. В исследовании С.Н. Roux [17] было обнаружено, что повышенный сывороточный уровень интерлейкина-1 (ИЛ) ассоциировался со структурными нарушениями и потерей функции сустава при ОА СК. Однако попытки использования традиционных базисных противовоспалительных препаратов (гидроксихлорохин) и генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа и ИЛ-1, в лечении ОА СК потерпели неудачу [18–22]. В то же время в исследовании Т. Филатовой не было получено данных о диагностической ценности базового определения ИЛ-1β в крови у пациентов с ОА СК. Авторы считают, что, возможно, определение уровня ИЛ-1β в динамике может быть полезно для оценки эффективности лечения, в частности ингибиторами ИЛ-1β, и определения прогноза течения заболевания, однако это требует дальнейшего изучения [23].

Все больше данных указывает на ожирение как важный фактор риска развития ОА суставов кистей, а результаты новых исследований – на большую роль лептина и жирных кислот сыворотки крови в ухудшении течения ОА. У людей с остеоартритом суставов кистей более высокий индекс массы тела был связан с большей выраженностью боли в руках, коленных и тазобедренных суставах. Прогрессирование заболевания при ОА СК и, в частности, при эрозивном ОА может быть связано с диабетом. Новые данные подтверждают связь между прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний и симптоматическим ОА СК. Употребление алкоголя может быть связано с усилением синовита и эрозивного ОА СК [24].

В исследовании М. Gløersen, целью которого было изучить связь индекса массы тела с болью у людей с остеоартритом суставов кистей и определить взаимосвязь этих процессов с системными воспалительными биомаркерами, было продемонстрировано, что системное воспаление при ожирении играет большую опосредующую роль при боли в суставах кистей, чем при боли в суставах нижних конечностей. Также авторами была продемонстрирована высокая взаимосвязь этих процессов с уровнем лептина крови и высокочувствительного С-реактивного белка [25].

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ОСТЕОАРТРИТА СУСТАВОВ КИСТЕЙ

Одним из клинических проявлений ОА суставов кистей является возникновение уплотнений в области суставов, иногда болезненных при пальпации узелков в области дистальных межфаланговых суставов (узлы Гебердена) и проксимальных межфаланговых суставов (узлы Бушара). При рентгенологическом исследовании этих областей определяется субхондральный остеосклероз, сужение суставной щели, формирование остеофитов. Образование узелков связано с краевыми костны-

ми остеофитами. Клинические проявления ОА I запястно-пястного фалангового сустава характеризуются болью, деформацией и нарушением функции.

Одним из вариантов течения ОА СК является эрозивный ОА. К типичным признакам эрозивного ОА СК относятся внезапное начало, локальное воспаление, субхондральные эрозии и более тяжелое течение по сравнению с неэрозивным вариантом ОА суставов кистей. В клинической практике сохраняет актуальность проблема дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кистей, сопровождающихся эрозивными изменениями в суставах, таких как ревматоидный артрит и эрозивный остеоартрит [26, 27].

Клинические проявления эрозивного остеоартрита суставов кистей, особенно в начале заболевания, напоминают таковые при раннем ревматоидном артрите, что нередко становится причиной диагностических ошибок [27]. Главный признак, позволяющий различать эти заболевания, – особенности вовлечения определенных групп суставов. В соответствии с критериями ACR (American College of Rheumatology – Американский колледж ревматологии) и EULAR (European League Against Rheumatism – Европейский альянс ассоциаций ревматологов) 2010 г. при РА наблюдаются симметричный артрит и эрозивные изменения лучезапястных суставов, II–V пястно-фаланговых суставов и проксимальных межфаланговых суставов [28]. Согласно рекомендациям EULAR 2018 г., для ОА суставов кистей типично поражение II–V проксимальных межфаланговых суставов и дистальных межфаланговых суставов, запястно-пястных и межфаланговых суставов, а также пястно-фалангового сустава [29].

УЗИ опорно-двигательного аппарата является наиболее широко применяемым методом визуализации, позволяющим выявлять не только костно-хрящевые дефекты в суставе, но и воспалительные изменения в виде синовита и тендинита на ранней стадии заболевания даже при незначительно выраженной клинической симптоматике или ее отсутствии [9, 30]. Хотя УЗИ уступает магнитно-резонансной томографии в детализации воспалительных изменений суставов, в ряде исследований была обнаружена тесная связь между результатами этих методов в выявлении синовита, костных эрозий и остеофитов [31–33].

Таким образом, воспаление, которое может быть диагностировано клинически (болезненность и при пальпации дистальных и проксимальных межфаланговых суставов) и при визуализации (явления синовита или тендинита по данным УЗИ и МРТ), является потенциальной мишенью лечения ОА суставов кистей, и терапия, нацеленная на синовит, может обеспечить снижение воспаления и замедлить прогрессирование заболевания.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Терапия ОА суставов кистей – одна из актуальных и обсуждаемых тем, подтверждением этого служат недавно вышедшие рекомендации EULAR 2018 г. [29] и ACR 2019 г. [34] по лечению ОА этой локализации. Согласно современным принципам лечение пациентов с ОА суставов

кистей должно включать комбинацию фармакологических и нефармакологических методов и направлено не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, качества жизни больных, но и на предотвращение (замедление) прогрессирования заболевания.

Немедикаментозные методы лечения первичного остеоартрита кисти включают местное применение тепла или холода, шинирование, физиотерапию и трудотерапию для улучшения диапазона движений и мышечной силы. Местные или пероральные нестероидные противовоспалительные препараты НПВП являются фармакологической терапией первой линии при ОА СК. Внутрисуставные инъекции кортикостероидов не рекомендуются, но иногда используются при обострениях (синовитах). Хирургическое вмешательство часто назначается при тяжелом эрозивном заболевании с потерей функции и постоянной болью [35–37].

При рассмотрении рекомендаций ведущих профессиональных сообществ EULAR предлагает местную терапию (НПВП являются выбором первой линии), пероральные анальгетики (например, парацетамол и НПВП) и немедикаментозную терапию (образование, вспомогательные устройства, упражнения и ортезы) [29]. ACR условно рекомендует лечение местным капсаицином, местными НПВП, пероральными НПВП, а также нефармакологической терапией [38], хотя существуют некоторые доказательства в лучшем случае кратковременного умеренного эффекта местных и пероральных НПВП на облегчение боли [29].

В то же время основные положения по рациональному использованию НПВП были сформулированы в клинических рекомендациях специалистов Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации паллиативной медицины [39]. В них сделаны акценты на возможные нежелательные реакции. Все системные НПВП могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции, могут повышать риск кровотечения после хирургических вмешательств и травматичных медицинских манипуляций, вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм. Данные многочисленных исследований [40] и примеры из клинической практики [41, 42] показывают, что нередко у пациентов с ОА наблюдается мультиморбидность, что значительно ограничивает назначение у них многих лекарственных препаратов, а особенно НПВП.

ХОНДРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТА СУСТАВОВ КИСТЕЙ

Симптоматические препараты медленного действия для лечения остеоартрита (SYSADOAs) включают глюкозамин сульфат, хондроитина сульфат и диацереин, действие

которых способствует уменьшению симптомов ОА и улучшает функцию суставов [43, 44]. Метаанализы продемонстрировали незначительную или умеренную пользу препаратов этой группы при остеоартрите в целом [45, 46], а метаанализ безопасности 2019 г. не выявил существенных побочных эффектов при их использовании [47].

Исследования на группе пациентов с ОАСК различных препаратов из этой группы показали противоречивые результаты. Так, в ретроспективном наблюдательном исследовании глюкозамина сульфата у 108 участников было продемонстрировано значительное снижение визуально-аналоговой оценки боли и функционального индекса остеоартрита кисти (FIHOA) по сравнению с контролем как через 3, так и через 6 мес. наблюдения [48]. Вместе с тем рандомизированное контролируемое исследование диацереина с участием 86 пациентов с ОА СК в 2013 г. не показало никаких изменений в боли в руке, измеряемой по шкале боли австралийско-канадского индекса кисти (AUSCAN), хотя длительность наблюдения за пациентами в исследовании составила лишь 4 нед. [49].

Роль, которую эти агенты играют в лечении остеоартрита, различается в разных научных обществах: ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита) рекомендует фармацевтический глюкозамина сульфат и/или хондроитина сульфат в качестве фонового лечения первой линии, но OARSI (Osteoarthritis Research Society International – Международное общество по исследованию остеоартрита) настоятельно рекомендует не использовать их при остеоартрите тазобедренного и коленного суставов [50]. В руководстве ACR 2019 г. хондроитина сульфат условно рекомендуется для лечения остеоартрита кисти (условный характер этой рекомендации обусловлен небольшой доказательной базой) [34], что согласуется с рекомендациями EULAR от 2018 г. [29].

Хондроитина сульфат представляет собой сложный мукополисахарид, содержащийся в хрящах животных и рыб, и принимается, чтобы стимулировать восстановление хряща и уменьшить его разрушение. Имеются данные, подтверждающие целесообразность применения хондроитина сульфата при остеоартрите, включая благоприятное воздействие на симптомы [44, 51], но меньше данных, относящихся конкретно к ОА СК. Ранее в исследованиях были продемонстрированы структурные улучшения, включая уменьшение структурных повреждений и снижение риска развития эрозивного ОА СК [52].

C. Gabay et al. провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование хондроитина сульфата, в котором приняли участие 162 пациента с ОА СК (80 – хондроитина сульфат и 82 – плацебо), период наблюдения 6 мес. Для первичных результатов наблюдалось снижение примерно на 20 мм визуально-аналоговой оценки боли, снижение показателя FIHOA примерно на 3 единицы, сокращение продолжительности утренней скованности (примерно на 5 мин.) для тех, кто проходил лечение хондроитина сульфатом по сравнению с группой

плацебо [53]. Симптоматический эффект хондроитина сульфата в сочетании с хорошей переносимостью оправдывает его включение в руководство ACR в качестве условной рекомендации при ОА СК [34].

ВНУТРИСУСТАВНЫЕ ИНЪЕКЦИИ

В руководстве ACR по лечению остеоартрита 2019 г. [34] внутрисуставная инъекция кортикостероидов условно рекомендуется, а инъекция гиалуроновой кислоты условно не рекомендуется.

Что касается рекомендаций по инъекциям кортикостероидов, важно признать, что руководство EULAR 2018 г. [29] и руководство ACR [34] рассматривают возможность введения ГКС для пациентов с болезненными межфаланговыми суставами, но рекомендации не содержат конкретных указаний по анатомической локализации (межфаланговые или запястно-пястный суставы).

В руководстве EULAR 2018 г. [29] не рекомендуется вводить ГКС в основание большого пальца (гиалуроновая кислота не рассматривается) при ОА СК, вероятно, на основании результатов некоторых исследований, например F. Kroon et al. [54]. Однако внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты в основание большого пальца [55] для использования вне обострения и ГКС (для лечения острой фазы), по-видимому, являются многообещающими подходами и могут быть условно предложены, хотя и с оговоркой, что требуются дополнительные данные об эффективности и безопасности [56–58].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Существует множество немедикаментозных вмешательств, которые рассматриваются при остеоартрите кисти. Настоятельно рекомендуется заниматься физическими упражнениями [34]. В Кокрейновском обзоре от 2017 г., проведенном N. Østerås, была продемонстрирована эффективность упражнений при остеоартрите кисти, которая проявлялась в виде уменьшения боли и скованности [59]. Однако тип упражнений для выполнения, продолжительность, количество и ритм подбираются индивидуально. Вмешательства, которые рекомендуются для рассмотрения при лечении остеоартрита кисти в руководстве ACR 2019 г., включают ортезы, особенно для ОА основания большого пальца, когнитивно-поведенческую терапию, тепловые вмешательства, парафиновые ванны, кинезиотейпирование для запястно-пястного сустава (ЗППС) и иглоукалывание [34]. Ионфорез условно не рекомендуется пациентам с ЗППС из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований [34].

Кишечный микробиом представляет интерес в отношении симптомов остеоартрита, и ясно, что изменения в кишечной микробиоте связаны с остеоартритом и могут изменять метаболизм и биодоступность лекарств [60]. Интервенционные исследования питания подтверждают потенциальный вклад кишечного микробиома в развитие остеоартрита как на животных моделях, так и на людях [60].

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Существует ряд терапевтических подходов, которые оцениваются или разрабатываются для лечения остеоартрита кисти. По данным последних исследований, всего было опробовано 16 немедикаментозных вмешательств, включая физические упражнения, ортезы, обучение, грязевые компрессы и др. Изученные фармакологические средства включали местную терапию, системные препараты, каннабидиол, прегабалин, апремиласт и биологические препараты, включая деносумаб, тоцилизумаб и адалимумаб.

Испытания биологических препаратов на сегодняшний день не показали существенной пользы, в т. ч. лютилизумаб, этанерцепт, остиумаб, адалимумаб, тоцилизумаб [61–66]. Польза гидроксихлорохина еще не доказана, а применение колхицина и метотрексата в недавно опубликованных исследованиях не продемонстрировало пользу использования этих препаратов [18, 67–70].

В корейском исследовании смеси из 6 растительных экстрактов (GCSB-5) при остеоартрите кисти были продемонстрированы многообещающие результаты в виде снижения показателя боли по шкале AUSCAN, превышающего показатель, наблюдаемый при приеме плацебо ($-9,0$, 95% ДИ $-23,8$, $-0,4$ против $-2,2$ (95% ДИ $-16,7$, $6,0$), $p = 0,01$) через 4 нед., и сохранение результатов до 16 нед. [71]. Существует относительная нехватка литературы, касающейся потенциальных преимуществ альтернативных методов лечения (включая имбирь, куркумин, богатую белками плазму) при остеоартрите, и требуются дальнейшие высококачественные исследования [72].

В обзоре G. Honvo [73] о роли производных коллагена при остеоартрите говорится, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы сделать окончательные выводы относительно роли SYSADOAs в лечении остеоартрита в целом и остеоартрита кисти в конкретном случае.

В настоящее время врачам стоит обратить внимание на современный отечественный инъекционный препарат Амбене® Био, который представляет собой выделенный по уникальной технологии экстракт из мелкой морской рыбы (современная технология биоэкстракции, которая позволяет получать препарат с определенным количеством действующего вещества (100 мг в 1 мл), полностью очищенный от примесей, с определенным размером пептидов и точным pH). Препарат содержит мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, цитомедины (низкомолекулярные пептиды), микроэлементы.

Хондроитина сульфат, входящий в состав препарата, способен связываться с белками-рецепторами на поверхности хондроцитов, синовиоцитов и остеобластов, что приводит к ингибированию воспалительных сигнальных путей, запущенных в результате активации рецепторов. Как следствие, в тканях сустава уменьшаются воспаление, дегенерация хряща, разрушение костной ткани, образование сосудов в зоне воспаления (неоангиогенез) и апоптоз клеток. Противовоспалительное действие и регенерация тканей также обусловлены эффектом угнетения активности гиалуронидазы и нормализации

биосинтеза гиалуроновой кислоты. Оба эти эффекта синергичны и обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях, способствуют замедлению дегенерации хряща.

Кроме того, благодаря биорегуляторным хондропептидам Амбене® Био предотвращает апоптоз хондроцитов, стимулирует процессы восстановления в ткани суставного хряща и интерстициальной ткани, в т. ч. за счет улучшения транспорта хондроитина в очаг поражения, а благодаря аминокислотам, микро- и макроэлементам в составе препарата Амбене® Био хрящевая ткань получает дополнительный субстрат для синтеза новых компонентов. Такая синергия активных компонентов повышает эффективность симптоматической и патогенетической терапии, способствует устранению боли и воспаления [74].

Препарат обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. У Амбене® Био зарегистрирована удобная короткая схема применения, позволяющая повысить приверженность пациентов к лечению и за непродолжительный курс из 10 инъекций обеспечить длительный эффект до 6 мес.

Эти данные подтверждаются результатами неинтервенционного клинического исследования, проведенного А. Феклистым [75], в котором принимали участие 118 пациентов с установленным на первичном амбулаторном приеме диагнозом «остеоартрит крупных (гонартроз) или мелких суставов». Количество пациентов, ответивших на терапию по критериям OMERACT-OARSI, было высоким (около 90%). Достигнутые результаты удерживались в течение длительного времени. При этом после проведения второго курса терапии наблюдалась дальнейшая положительная динамика. А в группе пациентов с ОА СК, которые в 100% случаев нуждались в постоянном приеме НПВП, изучаемая схема терапии позволила снизить данный показатель более чем в два раза. Исследование продемонстрировало высокий профиль безопасности и хорошую переносимость проводимой терапии. Не было зафиксировано случаев серьезных НЯ. В исследовании Е. Клестер на группе пациентов с гонартрозом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) было продемонстрировано, что применение Амбене® Био позволяет уменьшить болевую симптоматику, снизить частоту потребления и дозу НПВС, уменьшить скованность и улучшить функциональное состояние коленных суставов у больных гонартрозом на фоне НДСТ. Уменьшение приема НПВС позволяет снизить риск развития осложнений, вызываемых данной группой препаратов. Назначение препарата курсами приводит к снижению болевой симптоматики на 4 мес. [76].

В исследовании Е. Антипенко было показано, что добавление препарата Амбене® Био в реабилитационный комплекс при постинсультной артропатии плечевого сустава способствует уменьшению болевого синдрома, расширению объема пассивных движений и повышению эффективности реабилитации у данного контингента больных [77]. Наряду с этим, в исследовании Е. Евстратовой на группе пациентов с ОА СК было продемонстрировано убедительное преимущество комбинации лечебной физ-

культуры с медикаментозной терапией Амбене® Био в виде снижения болевого синдрома и утренней скованности в суставах [78].

Внимание исследователей привлекают возможности безопасной терапии спондилоартроза. Так, эффективность и безопасность применения Амбене® Био были продемонстрированы в клиническом исследовании на группе пациентов со спондилоартритом разной локализации, где было доказано значительное повышение эффективности лечения обострения спондилоартроза и реабилитации остаточных явлений различной локализации при применении препарата Амбене® Био по сравнению со стандартной терапией. В проведенном исследовании интересным оказался эффект «первой дозы» после введения препарата Амбене® Био пациентам основной группы. Этот эффект не являлся изначально исследуемым, не оценивался объективной шкалой и не учитывался при статистической обработке. Однако при катamnестическом обследовании и общении 85% пациентов отметили этот эффект и оценили его как положительный. В течение 3 ч после первой инъекции препарата пациенты ощущали мягкий миорелаксирующий эффект и эффект, который описывали как «чувство спокойствия». Кроме того, пациенты отмечали улучшение эмоционального состояния и ощущение полноценного отдыха после ночного сна [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеоартрит кисти – это отдельное заболевание, а не просто следствие старения. В настоящее время активно изучается роль воспаления в развитии и прогрессировании, но точные механизмы развития ОА СК до конца неясны. Распространенность ОА СК достаточно велика как у мужчин, так и у женщин, она увеличивается с возрастом. Большой интерес исследователей привлекает развитие пика распространенности ОА СК у женщин в период пери- и постменопаузы. Значительное количество исследований посвящено изучению биомаркеров, таких как СРБ, адипокины, маркеры гомеостаза хряща и кости, однако до настоящего времени биомаркеры, обладающие диагностической и прогностической ценностью при ОАСК, не выявлены. Также проводятся исследования, посвященные влиянию ожирения, употребления алкоголя, а также микробиома на развитие ОА СК.

Ввиду того, что клинические проявления эрозивного ОА СК, особенно в начале заболевания, напоминают таковые при раннем ревматоидном артрите, что нередко становится причиной диагностических ошибок, идет активное изучение методов диагностики раннего ОА СК, направленных на визуализацию синовита как мишени вмешательств для предотвращения прогрессирования.

Большое внимание исследователей обращено на препараты, способные остановить прогрессирование заболевания. Согласно рекомендациям рабочей группы ESCO, рекомендациям ACR 2019 г. лечение ОА СК требует комплексного лечения в комбинации немедикаментозных и фармакологических подходов. Рекомендации основаны на проверенной методологии, и среди всех препаратов

в группе SYSADOAs хондроитина сульфат является надежным средством, которое успешно продемонстрировало свою эффективность и безопасность. В российской практике следует обратить внимание на отечественный инъекционный препарат Амбене® Био, в состав которого входит хондроитина сульфат, 15 аминокислот, микро- и макроэлементы, низкомолекулярные пептиды. Благодаря своему уникальному составу Амбене® Био предотвращает апоптоз хондроцитов, стимулирует процессы восстановления в ткани суставного хряща, а хрящевая ткань получает дополнительный субстрат для синтеза новых компонентов. Эффективность и безопасность препарата

продемонстрированы в клинических исследованиях, в т. ч. и на группе пациентов с ОА СК. Терапия препаратом Амбене® Био позволяет добиться статистически значимого уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения функционального состояния сустава у большинства пациентов независимо от пола, возраста и сопутствующих заболеваний, а также снизить потребность в НПВП и сократить кратность их приема, что особенно важно для коморбидных пациентов.



Поступила / Received 12.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 04.10.2022

Принята в печать / Accepted 10.10.2022

Список литературы / References

1. Peat G., Rathod-Mistry T., Paskins Z., Marshall M., Thomas M.J., Menz H.B. et al. Relative prevalence and distribution of knee, hand and foot symptomatic osteoarthritis subtypes in an English population. *Musculoskeletal Care*. 2020;18(2):219–224. <https://doi.org/10.1002/msc.1457>.
2. Eaton C.B., Schaefer L., Duryea J., Driban J.B., Lo G.H., Roberts M.B. et al. Prevalence, Incidence, and Progression of Radiographic and Symptomatic Hand Osteoarthritis: The Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(6):992–1000. <https://doi.org/10.1002/art.42076>.
3. Tan A.L., Toumi H., Benjamin M., Grainger A.J., Tanner S.F., Emery P., McGonagle D. Combined high-resolution magnetic resonance imaging and histological examination to explore the role of ligaments and tendons in the phenotypic expression of early hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1267–1272. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.050112>.
4. Prieto-Alhambra D., Judge A., Javaid M.K., Cooper C., Diez-Perez A., Arden N.K. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1659–1664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203355>.
5. Jacobsen S., Jensen T.W., Bach-Mortensen P., Hyldstrup L., Sonne-Holm S. Low bone mineral density is associated with reduced hip joint space width in women: results from the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Menopause*. 2007;14(6):1025–1030. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318038d34a>.
6. Altman R.D. Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand: a review of the evidence. *Drugs Aging*. 2010;27(9):729–745. <https://doi.org/10.2165/11539010-000000000-00000>.
7. Ryder J.J., Garrison K., Song F., Hooper L., Skinner J., Loke Y. et al. Genetic associations in peripheral joint osteoarthritis and spinal degenerative disease: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):584–591. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.073874>.
8. Ostendorf K., Mattes-György D.C., Reichelt D., Blondin A., Wirrwar R., Lanzman H.W. et al. An ultrasonographic study of osteoarthritis of the hand: synovitis and its relationship to structural pathology and symptoms. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1756–1763. <https://doi.org/10.1002/art.24312>.
9. Kortekaas M.C., Kwok W.Y., Reijnen M., Watt I., Huizinga T.W., Kloppenburg M. Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1367–1369. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.124875>.
10. Wittoek R., Carron P., Verbruggen G. Structural and inflammatory sonographic findings in erosive and non-erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2173–2176. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.128504>.
11. Haugen I.K., Bøyesen P., Slatkowsky-Christensen B., Sesseng S., van der Heijde D., Kvien T.K. Associations between MRI-defined synovitis, bone marrow lesions and structural features and measures of pain and physical function in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:899–904. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200341>.
12. Kortekaas M.C., Kwok W.Y., Reijnen M., Stijnen T., Kloppenburg M. Brief report: Association of Inflammation with development of erosions in patients with hand osteoarthritis: a prospective ultrasonography study. *Arthritis Rheum*. 2016;68:392–397. <https://doi.org/10.1002/art.39438>.
13. Mathiessen A., Slatkowsky-Christensen B., Kvien T.K., Hammer H.B., Haugen I.K. Ultrasound-detected inflammation predicts radiographic progression in hand osteoarthritis after 5 years. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:825–830. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207241>.
14. Haugen I.K., Slatkowsky-Christensen B., Bøyesen P., Sesseng S., van der Heijde D., Kvien T.K. MRI findings predict radiographic progression and development of erosions in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):117–123. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205949>.
15. Mancarella L., Addimanda O., Pelotti P., Pignotti E., Pulsatelli L., Meliconi R. Ultrasound detected inflammation is associated with the development of new bone erosions in hand osteoarthritis: a longitudinal study over 3.9 years. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1925–1932. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.06.004>.
16. Mancarella L., Addimanda O., Cavallari C., Meliconi R. Synovial inflammation drives structural damage in hand osteoarthritis: a narrative literature review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(1):43–50. <https://doi.org/10.2174/1573397112666160909105903>.
17. Roux C.H., Foltz V., Maheu E., Baron G., Gandjbakhch F., Lukas C. et al. MRI and serum biomarkers correlate with radiographic features in painful hand osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(6):991–998. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27749237>.
18. Lee W., Ruijgrok L., Boxma-de Klerk B., Kok M.R., Kloppenburg M., Gerards A. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in hand osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(9):1320–1325. <https://doi.org/10.1002/acr.23471>.
19. Kingsbury S.R., Tharmathanan P., Keding A., Ronaldson S.J., Grainger A., Wakefield R.J. et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2018;168(6):385–395. <https://doi.org/10.7326/M17-1430>.
20. Chevalier X., Ravaud P., Maheu E., Baron G., Rialland A., Vergnaud P. et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1697–1705. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205348>.
21. Aitken D., Laslett L.L., Pan F., Haugen I.K., Otahal P., Bellamy N. et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand Osteoarthritis – the HUMORA trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(7):880–887. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.02.899>.
22. Kloppenburg M. A phase 2a, placebocontrolled, randomized study of ABT-981, an anti-interleukin-1α and -1β dual variable domain immuno globulin, to treat erosive hand osteoarthritis (EHOA) [abstract OP0168]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2 Suppl):122. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213336>.
23. Филатова Т.А. Оценка активности остеоартрита суставов кисти в реальной клинической практике: возможности и перспективы. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):70–80. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-70-80>.
24. Filatova T.A. Assessment of the hand osteoarthritis activity in real clinical practice: possibilities and opportunities. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):70–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-2-70-80>.
25. Plotz B., Bomfim F., Sohail M.A., Samuels J. Current Epidemiology and Risk Factors for the Development of Hand Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):61. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01025-7>.
26. Gløersen M., Steen Pettersen P., Neogi T., Jafarzadeh S.R., Vistnes M., Thudium C.S. et al. Associations of body mass index with pain and the mediating role of inflammatory biomarkers in hand osteoarthritis: Results from the Nor-Hand study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;4(5):810–817. <https://doi.org/10.1002/art.42056>.
27. Glimm A.M., Werner S.G., Burmester G.R., Backhaus M., Ohrndorf S. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by ICGenhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):566–570. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207345>.
28. Балабанова Р.М., Смирнов А.В., Кудинский Д.М., Алексеева Л.И. Остеоартрит суставов кисти: диагностика, патогенез, лечение. *Современная ревматология*. 2018;12(1):73–77. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-73-77>.

- Balabanova R.M., Smirnov A.V., Kudinsky D.M., Alekseeva L.I. Hand osteoarthritis: diagnosis, pathogenesis, treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):73–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-73-77>.
28. Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология: клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
 - Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology. Clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
 29. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826>.
 30. Балыева О.Б., Саранулова А.В., Теплякова О.В. Возможности ультразвукового исследования в диагностике остеоартроза суставов кистей. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2014;(4):50–60. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22264923>.
 - Balueva O.B., Sarapulova A.V., Teplyakova O.V. Ultrasound in Diagnosis of Hand Osteoarthritis. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2014;(4):50–60. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22264923>.
 31. Scheel A.K., Hermann K.G., Kahler E., Pasewaldt D., Fritz J., Hamm B. et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):733–743. <https://doi.org/10.1002/art.20939>.
 32. Xu H., Zhang Y., Zhang H., Wang C., Mao P. Comparison of the clinical effectiveness of US grading scoring system vs MRI in the diagnosis of early rheumatoid arthritis (RA). *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):152. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0653-5>.
 33. Navalho M., Resende C., Rodrigues A.M., Pereira da Silva J.A., Fonseca J.E., Campos J., Canhão H. Bilateral evaluation of the hand and wrist in untreated early inflammatory arthritis: a comparative study of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2015;40(8):1282–1292. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120713>.
 34. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
 35. Marshall M., Watt F.E., Vincent T.L., Dziedzic K. Hand osteoarthritis: clinical phenotypes, molecular mechanisms and disease management. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(11):641–656. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0095-4>.
 36. Lue S., Koppikar S., Shaikh K., Mahendira D., Towheed T.E. Systematic review of non-surgical therapies for osteoarthritis of the hand: an update. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(9):1379–1389. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.05.016>.
 37. Apold H., Meyer H.E., Nordsletten L., Furnes O., Baste V., Flugsrud G.B. Risk factors for knee replacement due to primary osteoarthritis, a population based, prospective cohort study of 315,495 individuals. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:217. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-217>.
 38. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T., Benkhalti M., Guyatt G., McGowan J. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*. 2012;64:465–474. <https://doi.org/10.1002/acr.21596>.
 39. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4–23. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
 - Karatyev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
 40. Белова К.Ю., Назарова А.В. Стратегия лечения остеоартрита у мультиморбидных пациентов: баланс эффективности и безопасности при выборе лекарственной терапии. *Медицинский совет*. 2020;(11):164–176. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-164-176>.
 - Belova K.Yu., Nazarova A.V. Strategy for the management of osteoarthritis in multimorbid patients: the balance of effectiveness and safety while choosing drug therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(11):164–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-164-176>.
 41. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Тактика ведения пациентов с остеоартритом: взгляд ревматолога и травматолога-ортопеда. *Медицинский совет*. 2020;(19):89–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-89-97>.
 - Filatova Yu.S., Solovyov I.N. Management tactics for patients with osteoarthritis: a joint view of a rheumatologist and an orthopedic traumatologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(19):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-89-97>.
 42. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Пациент с остеоартритом коленных суставов: тактика ведения в амбулаторных условиях. *Медицинский совет*. 2021;(2):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-86-93>.
 - Filatova Yu.S., Solovyov I.N. Patients with osteoarthritis of the knee: management in the outpatient setting. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(2):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-86-93>.
 43. Bartels E.M., Bliddal H., Schöndorff P.K., Altman R.D., Zhang W., Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:289–296. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.10.006>.
 44. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD005614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005614.pub2>.
 45. Reginster J.Y., Bruyere O., Neuprez A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:731–735. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem026>.
 46. Eriksen P., Bartels E.M., Altman R.D., Bliddal H., Juhl C., Christensen R. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1844–1855. <https://doi.org/10.1002/acr.22376>.
 47. Honvo G., Reginster J.Y., Rabenda V., Geerinckx A., Mkinsi O., Charles A. et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019;36:65–99. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00662-z>.
 48. Tenti S., Giordano N., Mondanelli N., Giannotti S., Maheu E., Fioravanti A. A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:1161–1172. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01305-4>.
 49. Shin K., Kim J.W., Moon K.W., Yang J.A., Lee E.Y., Song Y.W., Lee E.B. The efficacy of diacerein in hand osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2013;35(4):431–439. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.02.009>.
 50. Arden N.K., Perry T.A., Bannuru R.R., Bruyere O., Cooper C., Haugen I.K. et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARS 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:59–66. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00523-9>.
 51. Reginster J.Y., Veronesi N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:37–47. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01643-8>.
 52. Verbruggen G., Goemaere S., Veys E.M. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002;21:231–243. <https://doi.org/10.1007/s10067-002-8290-7>.
 53. Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D., Kolo F., Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3383–3391. <https://doi.org/10.1002/art.30574>.
 54. Kroon F.P.B., Carmona L., Schoones J.W., Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open*. 2018;4:e000734. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000734>.
 55. Bartoloni E., Luccioli F., La Paglia G.M.C., Cafaro G., Marcucci E., Gerli R. Effect of Sinovial High-Low® injections in trapeziometacarpal osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):166. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620294>.
 56. Tenti S., Cheleschi S., Mondanelli N., Giannotti S., Fioravanti A. New trends in injection-based therapy for thumb-base osteoarthritis: where are we and where are we going? *Front Pharmacol*. 2021;12:637904. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.637904>.
 57. Rocchi L., Merolli A., Giordani L., Albensi C., Foti C. Trapeziometacarpal joint osteoarthritis: a prospective trial on two widespread conservative therapies. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2017;7:603–610. <https://doi.org/10.11138/mltj/2017.7.4.603>.
 58. Khan M., Waseem M., Raza A., Derham D. Quantitative assessment of improvement with single corticosteroid injection in thumb cmc joint osteoarthritis? *Open Orthop J*. 2009;3:48–51. <https://doi.org/10.2174/1874325000903010048>.
 59. Østerås N., Kjeklen I., Smedslund G., Moe R.H., Slatkowsky-Christensen B., Uhlig T., Hagen K.B. Exercise for hand osteoarthritis: a cochrane systematic review. *J Rheumatol*. 2017;44:1850–1858. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170424>.
 60. Biver E., Berenbaum F., Valdes A.M., Araujo de Carvalho I., Bindels L.B., Brandi M.L. et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: an expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev*. 2019;55:100946. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100946>.

61. Kloppenburg M., Peterfy C., Haugen I.K., Kroon F., Chen S., Wang L. et al Phase IIa, placebo-controlled, randomised study of lutikizumab, an anti-interleukin-1 α and anti-interleukin-1 β dual variable domain immunoglobulin, in patients with erosive hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:413–420. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213336>.
62. Kloppenburg M., Ramonda R., Bobacz K., Kwok W.Y., Elewaut D., Huizinga T.W.J. et al Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1757–1764. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213202>.
63. Criner G.J., Lang F.M., Gottlieb R.L., Mathews K.S., Wang T.S., Rice T.W. et al Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibody otilimab in patients with hand osteoarthritis: a phase 2a randomised trial. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e623–e632. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30171-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30171-5).
64. Aitken D., Laslett L.L., Pan F., Haugen I.K., Otahal P., Bellamy N. et al A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand osteoarthritis – the HUMOR trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(7):880–887. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.02.899>.
65. Chevalier X., Ravaut P., Maheu E., Baron G., Rialland A., Vergnaud P. et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1697–1705. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205348>.
66. Richette P., Latourte A., Sellam J., Wendling D., Piperno M., Goupille P. et al. Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):349–355. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218547>.
67. Kedor C., Detert J., Rau R., Wassenberg S., Listing J., Klaus P. et al. Hydroxychloroquine in patients with inflammatory and erosive osteoarthritis of the hands: results of the OA-TREAT study—a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *RMD Open*. 2021;7(2):e001660. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001660>.
68. Kingsbury S.R., Tharmanathan P., Keding A., Ronaldson S.J., Grainger A., Wakefield R.J. et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2018;168(6):385–395. <https://doi.org/10.7326/m17-1430>.
69. Davis C.R., Ruediger C.D., Dyer K.A., Lester S., Graf S.W., Kroon F.P.B. et al. Colchicine is not effective for reducing osteoarthritic hand pain compared to placebo: a randomised, placebo-controlled trial (COLAH). *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(2):208–214. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.11.002>.
70. Ferrero S., Wittoek R., Allado E., Cruzel C., Fontas E., Breuil V. et al. Methotrexate treatment in hand osteoarthritis refractory to usual treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:831–838. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.04.016>.
71. Park J.K., Shin K., Kang E.H., Ha Y.J., Lee Y.J., Lee K.H. et al. Efficacy and tolerability of GCSB-5 for hand osteoarthritis: a randomized. *Controlled Trial Clin Ther*. 2016;38:1858–1868.e1852. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.06.016>.
72. Fuggle N.R., Cooper C., Oreffo R.O.C., Price A.J., Kaux J.F., Maheu E. et al. Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:547–560. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01515-1>.
73. Honvo G., Lengel L., Charles A., Reginster J.Y., Bruyère O. Role of collagen derivatives in osteoarthritis and cartilage repair: a systematic scoping review with evidence mapping. *Rheumatol Ther*. 2020;7:703–740. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00240-5>.
74. Меньшикова И.В., Сороцкая В.И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. *Лечащий врач*. 2021;4(24):66–71. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.14.17.012>.
75. Меньшикова И.В., Сороцкая В.И. Treatment of osteoarthritis of large and small joints using an injectable complex action chondroprotector. *Lechaschi Vrach*. 2021;4(24):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2021.14.17.012>.
76. Феклистов А.Ю., Воробьева Л.Д., Алексеева О.Г., Сухина А.В., Андрианова И.А., Меньшикова И.В. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. *PMJ. Медицинское обозрение*. 2022;6(3):126–132. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132>.
77. Феклистов А.Ю., Воробьева Л.Д., Алексеева О.Г., Сухина А.В., Андрианова И.А., Меньшикова И.В. et al. The results of a non-interventional clinical trial Kolibri to assess the efficacy and safety of AMBENE® BIO in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization. *breast cancer. RMJ. Medical Review*. 2022;6(3):126–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132>.
78. Клестер Е.Б., Плиноковская Л.А. Терапия остеоартрита у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *PMJ. 2022;3(4):40–42*. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Terapiya_osteoartrita_upacientov_snedifferencirovannoy_displaziey_soedinitelnoy_tkani/?print_page=Y.
79. Клестер Е.Б., Плиноковская Л.А. Терапия остеоартрита у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *PMJ. 2022;3(4):40–42*. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Terapiya_osteoartrita_upacientov_snedifferencirovannoy_displaziey_soedinitelnoy_tkani/?print_page=Y.
80. Антипенко Е.А., Седышев Д.В., Сорокина А.А. Постинсультная артропатия: опыт применения хондропротективной терапии. *PMJ. 2022;3(5):51–54*. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Postinsulytnaya_artropatiya_opyt_primeneniya_hondroprotektivnoy_terapii.
81. Антипенко Е.А., Седышев Д.В., Сорокина А.А. Post-stroke arthropathy: therapy experience using chondroprotective agents. *RMJ. 2022;3(5):51–54*. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Postinsulytnaya_artropatiya_opyt_primeneniya_hondroprotektivnoy_terapii.
82. Евстратова Е.Ф., Васильева Л.В., Толстых Е.М., Золотарева М.А. Роль дозированной, лечебной, физической нагрузок и медикаментозной терапии в лечении больных остеоартритом. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2020;5(9):98–103. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43064383>.
83. Евстратова Е.Ф., Васильева Л.В., Толстых Е.М., Золотарева М.А. The role of metered, therapeutic, physical activity and drug therapy in the treatment of patients with osteoarthritis. *Actual Scientific Research in the Modern World*. 2020;5(9):98–103. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43064383>.
84. Комаров А.Н. Комплексный подход в коррекции болевого синдрома и нарушений функции поясничного отдела позвоночника у пациентов с хронической формой спондилоартроза в стадии обострения. *Фарматека*. 2022;29(3):58–66. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.58-66>.
85. Комаров А.Н. An integrated approach to the correction of pain syndrome and lumbar spine dysfunction in patients with chronic spondylarthrosis in the exacerbation phase. *Pharmateca*. 2022;29(3):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.3.58-66>.

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова института последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; y.s.filatova@mail.ru

Ильин Михаил Витальевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапии имени Е.Н. Дормидонтова института последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; michael_ilyin@list.ru

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the E.N. Dormidontov Department of Therapy of the Institute of Postgraduate Education of the Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; y.s.filatova@mail.ru

Mikhail V. Ilyin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Therapy named after E.N. Dormidontov Institute of Postgraduate Education of the Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; michael_ilyin@list.ru

Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов

К.Э. Ахиярова^{1✉}, <http://orcid.org/0000-0001-5965-2108>, liciadesu@gmail.com

Х.Х. Ганцева¹, <http://orcid.org/0000-0002-7217-7222>, liciadesu@gmail.com

Р.И. Хусаинова^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0002-8643-850X>, ritakh@mail.ru

А.В. Тюрин¹, <http://orcid.org/0000-0002-0841-3024>, anton.bgmu@gmail.com

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 71

Резюме

Введение. Гипермобильность суставов (ГМС) – распространенное полиэтиологическое состояние, которое может сопровождаться болями в области суставов и приводить к раннему возникновению остеоартрита. Исследование коморбидности ГМС и соматической патологии, в частности дисплазии соединительной ткани (ДСТ), носит фрагментарный характер и актуально для оптимизации классификации и критериев ранней диагностики данного состояния.

Цель. Проанализировать частоту встречаемости фенотипических признаков недифференцированной ДСТ у лиц с гипермобильностью суставов.

Материалы и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование 35 мужчин ($21,77 \pm 0,60$ лет) и 226 женщин ($21,42 \pm 0,18$ лет). Сформированы две группы – с наличием ГМС ($n = 156$) и контрольная группа ($n = 105$). ГМС определялась по шкале Beighton, фенотипические признаки нДСТ – по модифицированной таблице Т. Кадуриной.

Результаты. Были выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости фенотипических признаков ДСТ у лиц с гипермобильностью – снижение ИМТ $< 18 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,0001$), гиперэластичность кожи ($p = 0,0001$),птозы внутренних органов ($p = 0,038$), долихостеномелия ($p = 0,010$), гиперкифозы/гиперлордозы ($p = 0,003$), хруст в суставах ($p = 0,009$), ГЭРБ ($p = 0,021$) и артериальная гипотензия ($p = 0,0001$). Миопия легкой степени чаще встречалась в контрольной группе ($p = 0,020$), а миопия тяжелой степени – в группе ГМС ($p = 0,003$). Келоидные рубцы чаще встречались в группе выраженной ГМС ($p = 0,021$).

Выводы. У пациентов с гипермобильностью суставов выявлены фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани, наиболее часто с вовлечением опорно-двигательного аппарата (долихостеномелия, хруст в суставах, искривление позвоночника) и кожи (гиперэластичность, келоидные рубцы).

Ключевые слова: долихостеномелия, хруст в суставах, искривление позвоночника, гиперэластичность, келоидные рубцы, миопия, гипермобильность суставов

Благодарности. Работа выполнялась в рамках программы деятельности Евразийского научно-образовательного центра мирового уровня за счет средств субсидии в области науки из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых – аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса – НОЦ-ГМУ-2021).

Для цитирования: Ахиярова К.Э., Ганцева Х.Х., Хусаинова Р.И., Тюрин А.В. Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов. *Медицинский совет.* 2022;16(21):156–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-156-161>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in individuals with joint hypermobility

Karina E. Akhiiarova^{1✉}, <http://orcid.org/0000-0001-5965-2108>, liciadesu@gmail.com

Khalida Kh. Gantseva¹, <http://orcid.org/0000-0002-7217-7222>, liciadesu@gmail.com

Rita I. Khusainova^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0002-8643-850X>, ritakh@mail.ru

Anton V. Tyurin¹, <http://orcid.org/0000-0002-0841-3024>, anton.bgmu@gmail.com

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Research Center of the Russian Academy of Sciences; 71, October Ave., Ufa, 450054, Russia

Abstract

Introduction. Joint hypermobility is a common polyetiological condition that can be accompanied by pain in the joints and lead to the early onset of osteoarthritis. The study of the comorbidity of JH and somatic pathology, in connective tissue dysplasia, is fragmentary and relevant for optimizing the classification and criteria for early diagnosis of this condition.

Aim. Analysis of the frequency of phenotypic signs of uCTD in individuals with JH.

Materials and methods. A cross-sectional study of 35 men (21.77 ± 0.60 years) and 226 women (21.42 ± 0.18 years) was carried out. 2 groups were formed – with the presence of HMS ($n = 156$) and the control group ($n = 105$). JH was determined according to the Beighton scale, phenotypic signs of uCTD – according to the modified table by T. Kadurina.

Results. Statistically significant differences were found in the frequency of occurrence of phenotypic signs of CTD in individuals with hypermobility – a decrease in BMI $< 18 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0.0001$), skin hyperelasticity ($p = 0.0001$), ptosis of internal organs ($p = 0.038$), dolichostenomyelia ($p = 0.010$), hyperkyphosis/hyperlordosis ($p = 0.003$), joint crunch ($p = 0.009$), GERD ($p = 0.021$) and arterial hypotension ($p = 0.0001$). Mild myopia was more common in the control group ($p = 0.020$), and severe myopia was more common in the JH group ($p = 0.003$). Keloid scars were more common in the group with severe JH ($p = 0.021$).

Conclusions. In patients with joint hypermobility, phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia were revealed, most often involving the musculoskeletal system (dolichostenomelia, crunching in the joints, curvature of the spine) and skin (hyperelasticity, keloid scars).

Keywords: dolichostenomelia, articular crepitus, scoliosis, hyperlaxity, keloid scars, myopia, joint hypermobility

Acknowledgments. The work was performed as part of the action programme of the Eurasian World-Class Research and Education Center at the expense of the Republic of Bashkortostan subsidies for research to provide state support to young scientists – aspirants and candidates of sciences (competition code – NOC-GMU-2021).

For citation: Akhilarova K.E., Gantseva Kh.Kh., Khusainova R.I., Tyurin A.V. Phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in individuals with joint hypermobility. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(21):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-156-161>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гипермобильность суставов (ГМС) представляет собой невоспалительное состояние, при котором амплитуда активных и/или пассивных движений в суставах выше возрастной, половой, расовой нормы в популяции. ГМС встречается чаще у детей и подростков, уменьшая выраженность проявлений с возрастом [1, 2]. ГМС характеризуется морфологическими изменениями в структуре соединительной ткани, что приводит к повышенной эластичности хрящей и связочного аппарата [3, 4]. Выделяют доброкачественную, или изолированную, гипермобильность, которая не сопровождается какими-либо симптомами, а также синдром ГМС, который характеризуется наличием артралгий и признаков артрита [5]. Для ГМС в целом не был определен специфический генетический маркер или этиологический фактор, данное состояние встречается в симптомокомплексе моногенных форм дисплазии соединительной ткани, таких как синдром Элерса – Данло, синдром Марфана, несовершенный остеогенез и ряд других. Патофизиологически ГМС находится в тесной связи с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (нДСТ). На данный момент нет окончательного понимания, как следует трактовать ГМС – самостоятельное заболевание, часть симптомокомплексов моногенных ДСТ или один из фенотипических признаков нДСТ. Тем не менее ГМС имеет код МКБ-10 (M35.7). В литературе описаны ассоциации ГМС с повышенным риском травм конечностей, вывихов, ранним остеопорозом, остеоартритом, хроническим болевым синдромом [6]. В то же время данные, описывающие патологию внутренних органов и систем у лиц с ГМС, имеют фрагментарный характер.

Целью данного исследования является проведение анализа частоты встречаемости фенотипических признаков нДСТ у лиц с ГМС различной степени выраженности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное исследование мужчин и женщин в возрасте от 18 до 36 лет, средний возраст мужчин составил $21,77 \pm 0,60$ ($n = 35$) лет, женщин – $21,42 \pm 0,18$ ($n = 226$) лет. Обследуемые были разделены на две группы – лица с признаками ГМС ($n = 156$) и группа контроля ($n = 105$). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, а также было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ. Обследуемым было подробно и в доступной форме изложено ход исследования, и получено добровольное информированное согласие. Из исследования были исключены лица с травмами конечностей и позвоночника в анамнезе, страдающие эндокринологическими заболеваниями (сахарный диабет, заболевания паращитовидных желез), принимающие глюкокортикостероиды, с иммуновоспалительными заболеваниями соединительной ткани; моногенными формами ГМС (синдром Элерса – Данло, синдром Марфана, несовершенный остеогенез); острыми инфекционными процессами.

Гипермобильность суставов определялась по модифицированной шкале Beighton, оценку проводили два исследователя независимо друг от друга. Счет по шкале Beighton представляет собой пять тестов:

- 1) пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны;
- 2) пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе;

- 3) переразгибание локтевого сустава свыше 10° ;
- 4) Переразгибание коленного сустава свыше 10° ;
- 5) Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

За каждый положительный результат в суставе с одной стороны присуждался 1 балл. Максимальная сумма баллов 9. Гипермобильность суставов была определена как балл по шкале ≥ 4 ; ГМС легкой степени 4–5 баллов, выраженная 6–9 баллов соответственно. Фенотипические признаки нДСТ определялись по модифицированной балльно-количественной таблице Т. Кадуриной [7]. При сумме баллов от 9 до 14 определяется нДСТ легкой степени, свыше 15 баллов – выраженная нДСТ. Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета программ Statistica 13.0. Для сравнения качественных признаков по группам использовался точный критерий Фишера χ^2 с поправкой Йетса. Сила ассоциаций оценивается в значениях показателя соотношения шансов (Odds Ratio, OR) с уровнем статистической значимости, соответствующей $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Была проведена оценка частоты встречаемости основных фенотипических признаков в группе лиц с ГМС и в группе контроля (табл. 1).

Среди обследованных в группе ГМС чаще встречались такие признаки, как хруст в суставах (80,77%), ИМТ < 18 кг/м² (76,92%), гипотензия (50,00%), реже всего – деформация грудной клетки (4,49%), грыжи внутренних органов (5,77%), пролапс митрального клапана (10,26%). В группе контроля чаще всего отмечались хруст в суставах (65,71%), миопия легкой степени (45,71%) и ИМТ < 18 кг/м² (40,95%), а наименьшее число раз – деформация грудной клетки (0,95%), грыжи внутренних органов (1,90%) и долихостеномелия (2,86%). При этом в группе обследованных с ГМС статистически значимо чаще отмечали ИМТ < 18 кг/м² ($p = 0,0001$, OR = 4,81, 95% ДИ 2,81–8,24%), гиперэластичность кожи ($p = 0,0001$, OR = 9,13, 95% ДИ 4,15–20,06), опущения внутренних органов ($p = 0,038$, OR = 2,85, 95% ДИ 1,12–7,27), долихостеномелию ($p = 0,010$, OR = 5,00, 95% ДИ 1,47–17,28), искривление позвоночника в виде гиперкифозов или гиперлордозов ($p = 0,003$, OR = 2,33, 95% ДИ 1,36–3,97), хруст в суставах ($p = 0,009$, OR = 2,19, 95% ДИ 1,24–3,86), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь ($p = 0,021$, OR = 2,16, 95% ДИ 1,16–4,04) и гипотензию ($p = 0,0001$, OR = 2,89, 95% ДИ 1,69–4,95). Обращает на себя внимание, что миопия легкой степени статистически значимо чаще встречалась в контрольной группе ($p = 0,020$, OR = 0,52, 95% ДИ 0,32–0,88), а миопия тяжелой степени – в группе ГМС ($p = 0,003$, OR = 3,32, 95% ДИ 1,53–7,21). При оценке частоты встречаемости фенотипических признаков ДСТ в группах с ГМС различной степени выраженности статистически значимые различия были обнаружены только в частоте келоидных рубцов – они чаще встречались в группе выраженной ГМС ($p = 0,021$; OR = 2,32, 95% ДИ 1,86–4,54; табл. 2).

● **Таблица 1.** Частота встречаемости фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в группах с гипермобильностью суставов и контроля

● **Table 1.** Frequency of phenotypic symptoms of connective tissue dysplasia in the joint hypermobility group and the control group

Признак	ГМС+, n (%)	ГМС-, n (%)
Индекс массы тела < 18 кг/м ²	120 (76,92)	43 (40,95)
	$p = 0,0001$, OR = 4,81 (95%, ДИ 2,81–8,24)	
Гиперэластичность кожи	67 (42,95)	8 (7,62)
	$p = 0,0001$, OR = 9,13 (95%, ДИ 4,15–20,06)	
Келоидные рубцы	55 (35,26)	31 (29,52)
Стрии	55 (35,26)	28 (26,67)
Геморрагические проявления	47 (30,13)	25 (23,81)
Грыжи внутренних органов	9 (5,77)	2 (1,90)
Птозы внутренних органов	23 (14,74)	6 (5,71)
	$p = 0,038$, OR = 2,85 (95%, ДИ 1,12–7,27)	
Хруст височно-нижнечелюстного сустава	44 (28,21)	28 (26,67)
Парадонит	42 (26,92)	21 (20,00)
Долихостеномелия	20 (12,82)	3 (2,86)
	$p = 0,010$, OR = 5,00 (95%, ДИ 1,47–17,28)	
Гиперкифоз/гиперлордоз	71 (45,51)	28 (26,67)
	$p = 0,003$, OR = 2,33 (95%, ДИ 1,36–3,97)	
Деформация грудной клетки	7 (4,49)	1 (0,95)
Плоскостопие	57 (36,54)	27 (25,71)
Вальгусная установка стоп	23 (14,74)	11 (10,48)
Хруст в суставах	126 (80,77)	69 (65,71)
	$p = 0,009$, OR = 2,19 (95%, ДИ 1,24–3,86)	
Пролапс митрального клапана	16 (10,26)	18 (17,14)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	40 (25,64)	19 (18,10)
Миопия легкой степени	48 (30,77)	48 (45,71)
	$p = 0,020$, OR = 0,52 (95%, ДИ 0,32–0,88)	
Миопия тяжелой степени	37 (23,72)	9 (8,57)
	$p = 0,003$, OR = 3,32 (95%, ДИ 1,53–7,21)	
Деформация желчного пузыря	21 (13,46)	7 (6,67)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	46 (29,49)	17 (16,19)
	$p = 0,021$, OR = 2,16 (95%, ДИ 1,16–4,04)	
Гипотензия	78 (50,00)	27 (25,71)
	$p = 0,000$, OR = 2,89 (95%, ДИ 1,69–4,95)	

Примечание. ГМС+ – наличие гипермобильности суставов, ГМС- – отсутствие гипермобильности суставов.

● **Таблица 2.** Частота встречаемости фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в группах с гипермобильностью суставов различной степени тяжести

● **Table 2.** Frequency of phenotypic symptoms of connective tissue dysplasia in the variable severity joint hypermobility groups

Признак	ГМС легкая, n (%)	ГМС выраженная, n (%)
Индекс массы тела < 18 кг/м ²	58 (74,36)	65 (80,25)
Эластичность кожи	29 (37,18)	39 (48,15)
Келоидные рубцы	20 (25,64)	36 (44,44)
	p = 0,021, OR = 2,32 (95% ДИ 1,86–4,54)	
Стрии	30 (38,46)	28 (34,57)
Геморрагические проявления	25 (32,05)	20 (24,69)
Грыжи	5 (6,41)	4 (4,94)
Птозы	8 (10,26)	14 (17,28)
Хруст височно-нижнечелюстного сустава	20 (25,64)	23 (28,40)
Парадонит	23 (29,49)	19 (23,46)
Долихостеномелия	8 (10,26)	12 (14,81)
Кифоз/лордоз	36 (46,15)	39 (48,15)
Деформация грудной клетки	4 (5,13)	3 (3,70)
Плоскостопие	25 (32,05)	32 (39,51)
Вальгусная установка стоп	13 (16,67)	9 (11,11)
Хруст в суставах	56 (71,79)	69 (85,19)
Пролапс митрального клапана	9 (11,54)	9 (11,11)
Варикозное расширение вен	18 (23,08)	23 (28,40)
Миопия легкой степени	28 (35,90)	22 (27,16)
Миопия тяжелой степени	15 (19,23)	21 (25,93)
Деформация желчного пузыря	12 (15,38)	11 (13,58)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	19 (24,36)	27 (33,33)
Гипотензия	36 (46,15)	41 (50,62)

ОБСУЖДЕНИЕ

По разным литературным источникам, распространенность ГМС в популяции варьируется от 10 до 59% [8]. Такой разброс объясняется различиями в методах диагностики ГМС [9]. Также обнаружено, что среди азиатов ГМС встречается чаще, чем у представителей европеоидной и негроидной рас [10]. При рассмотрении соотношения гендерных различий ГМС чаще диагностируется у женщин [11].

При сравнении групп ГМС и контроля было обнаружено преобладание низкого ИМТ в группе ГМС. Однако данные противоречивы. В частности, в исследовании Oline Sohrbeck-Nøhr et al. были обследованы подростки

в возрасте 14 лет, у которых были обнаружены более высокие показатели ИМТ у лиц с ГМС по сравнению с группой контроля [12]. Для взрослых таких исследований проводилось очень мало. Так, по полученным нами ранее результатам ИМТ < 18 кг/м² также чаще встречался в группе ГМС. Мы предположили, что масса тела у лиц с ГМС уменьшается не за счет жировой ткани, а за счет мышечной, что было подтверждено рентгеновской денситометрией в режиме Total body [13]. Гиперэластичности кожи, птозы внутренних органов, долихостеномелия также чаще встречались в группе ГМС. Данный комплекс фенотипических проявлений часто рассматривается в контексте либо синдрома Элерса – Данло – группы заболеваний, включающей в себя порядка 13 подтипов [14] с разнолокусными мутациями в генах, кодирующих компоненты соединительной ткани [15], либо с позиции нДСТ. Однако гипермобильность суставов и синдром гипермобильности суставов при синдроме Элерса – Данло не являются равнозначными понятиями, но, вероятно, имеют общие звенья патогенеза. Наиболее подробно гиперэластичность кожи изучена у детей и подростков. Так, распространенность среди подростков колеблется в пределах 13,7–55% [16, 17]. Как и при СЭД, так и при гипермобильности суставов, помимо гиперэластичности кожи, могут встречаться стрии. Для уточнения диагноза чаще достаточно определить мутации в генах COL5A1 и COL5A2, кодирующих коллаген V типа, изменения в котором более характерны для классического подтипа СЭД [18]. Висцероптоз – состояние, при котором внутренние органы перемещаются ниже их физиологического расположения. Висцероптозы, ассоциированные с нДСТ и ГМС, практически не описаны в литературе, за исключением единичных клинических случаев. Так, C. Dordoni et al. описывают клинический случай прогрессирующих птозов у молодой женщины с семейным анамнезом СЭД, с множественными птозами внутренних органов: птозы обеих почек, гастроптоз и даже опущение печени, пациентке был выставлен диагноз «гипермобильный вариант СЭД». Наряду с этим, описывается случай птоза поперечной ободочной кишки в малый таз у девушки в возрасте 28 лет. Как оказалось, семейного анамнеза СЭД у обследуемой не было, исследование кожи выявило незначительные изменения коллагена и неизменные эластиновые волокна. По совокупности отдельных симптомов нДСТ был выставлен диагноз «СЭД, гипермобильный вариант». Среди висцероптозов встречаются случаи опущения селезенки [19], прямой кишки, матки, тонкого кишечника [20]. В литературе достаточно подробно описано влияние нДСТ на деформацию позвоночника. Не оставляет сомнений вклад дефектов компонентов внеклеточного матрикса-коллагена и эластина и, как следствие, несостоятельность связочного аппарата, стабилизирующего позвоночный столб, в развитие искривления позвоночного столба и возникновение болевого синдрома [21, 22]. B.R. Jensen описала снижение силы мышц вокруг колена, что может нарушать биомеханику движений в коленном суставе и вызывать нарушения в движении сегментов

позвоночника. Мышцы, стабилизирующие позвоночник, не являются исключением, однако эта теория требует дальнейшего изучения. С другой стороны, в литературе описывается снижение проприоцептивной чувствительности у лиц с ГМС и, как следствие, возникновение проблем с балансированием тела [23, 24]. Нарушенное постуральное равновесие приводит к дополнительной нагрузке как на связочный аппарат, так и на мышцы – стабилизаторы позвоночника.

Одним из частых проявлений нДСТ является миопия разной степени тяжести, однако об распространенности миопии среди лиц с ГМС известно недостаточно. В небольшом исследовании (n = 56), проведенном в Китае, была обнаружена связь гипермобильности локтевого сустава с ранней миопией тяжелой степени и мутациями в генах, кодирующих COL2A1 или COL11A1, но в целом гипермобильность суставов по соответствующим шкалам не оценивалась [25]. В другом исследовании было обследовано 44 пациента: среди пациентов с СЭД достоверно чаще встречались миопия и аномальное стекловидное тело [26]. Регуляция моторной активности пищевода – сложный механизм, координирующийся за счет серотонинергической, холинергической, пуринергической и нитритергических систем [27]. Одним из главных регуляторов моторной функции пищевода является блуждающий нерв. Волокна блуждающего нерва осуществляют регуляторную функцию через нервное сплетение подслизистого слоя. По данным литературы, одной из причин более частой встречаемости ГЭРБ в группе ГМС может быть дефицит тенацина (TNX) [28]. TNX в зрелой ткани находится в небольшом количестве в сухожилиях и хрящевой ткани, в ЖКТ экспрессируется

исключительно в телах нейронов, в частности в нейронах подслизистого слоя и мезентериального сплетения, что обуславливает функцию проведения возбуждения в гладкой мускулатуре и эпителиальных клетках. Также обнаружена тесная взаимосвязь чувствительных волокон блуждающего нерва и TNX – при недостаточности тенацина снижается порог чувствительности афферентных окончаний блуждающего нерва, что приводит к более активной импульсации и релаксации нижнего пищеводного сфинктера [29]. Долихостеномелия – разновидность поражения костной системы при нДСТ, при которой происходит удлинение конечностей [30]. Механизм возникновения долихостеномелии малоизучен и требует дальнейшего исследования.

ВЫВОДЫ

У пациентов с гипермобильностью суставов выявлены фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани, наиболее часто с вовлечением опорно-двигательного аппарата (долихостеномелия, хруст в суставах, искривление позвоночника) и кожи (гиперэластичность, келоидные рубцы). Несмотря на отсутствие соответствия формальным критериям моногенных форм патологии соединительной ткани, в частности синдрома Элерса – Данло, необходимо выявление семейных форм гипермобильности с их последующим генетическим исследованием для определения молекулярных маркеров патогенеза.

Поступила / Received 11.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2022
Принята в печать / Accepted 04.10.2022



Список литературы / References

1. Sundemo D., Hamrin Senorski E., Karlsson L., Horvath A., Juul-Kristensen B., Karlsson J. et al. Generalised joint hypermobility increases ACL injury risk and is associated with inferior outcome after ACL reconstruction: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2019;5(1):e000620. <http://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000620>.
2. Бельский А.Г. Фенотипические признаки при гипермобильности суставов у взрослых лиц. *Научно-практическая ревматология.* 2002;4(1):18–29. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/fenotipicheskie-priznaki-pri-gipermobilnosti-sustavov-u-vzroslykh-lits.pdf>.
3. Belenky A.G. Phenotypic signs of joint hypermobility in adults. *Rheumatology Science and Practice.* 2002;4(1):18–29. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/fenotipicheskie-priznaki-pri-gipermobilnosti-sustavov-u-vzroslykh-lits.pdf>.
4. Folci M., Capsoni F. Arthralgias, fatigue, paresthesias and visceral pain: can joint hypermobility solve the puzzle? A case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:58. <http://doi.org/10.1186/s12891-016-0905-2>.
5. Simmonds J. Masterclass: Hypermobility and hypermobility related disorders. *Musculoskelet Sci Pract.* 2022;57. <http://doi.org/10.1016/j.msksp.2021.102465>.
6. Сатыбалдыев А.М. Синдром гипермобильности суставов в ревматологии. *Современная ревматология.* 2017;11(2):68–74. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-68-74>.
7. Satybalдыеv A.M. Joint hypermobility syndrome in rheumatology. *Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(2):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-68-74>.
8. Steinberg N., Tenenbaum S., Zeev A., Pantanowitz M., Waddington G., Dar G., Siev-Ner I. Generalized joint hypermobility, scoliosis, patellofemoral pain, and physical abilities in young dancers. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):161. <http://doi.org/10.1186/s12891-021-04023-z>.
9. Кадурин Т.И., Гнусев С.Ф. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2015;10(1):1–35. <http://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10001>.
10. Kadurina T., Gnusev C. Hereditary and multivariate connective tissue disorders in children Algorithm of diagnosis. Management tactics. *Medical News of North Caucasus.* 2015;10(1):1–35. (In Russ.) <http://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10001>.
11. Meyer K., Chan C., Hopper L., Nicholson L. Identifying lower limb specific and generalised joint hypermobility in adults: validation of the Lower Limb Assessment Score. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):514. <http://doi.org/10.1186/s12891-017-1875-8>.
12. Remvig L., Jensen D.V., Robert C. Ward Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature. *J Rheumatol.* 2007;34(4):804–809. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17407233>.
13. Antonio D.H., Magalhaes C.S. Survey on joint hypermobility in university students aged 18–25 years old. *Adv Rheumatol.* 2018;58(1):1–7. <http://doi.org/10.1186/s42358-018-0008-x>.
14. Викторова И.А., Иванова Д.С., Коншу Н.В. Синдром гипермобильности суставов: дифференциальная диагностика с ревматологическими заболеваниями. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016;2(2). <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11064>.
15. Viktorova I.A., Ivanova D.S., Konshu N.V. Joint hypermobility syndrome: differential diagnosis with rheumatological diseases. *Medical News of the North Caucasus.* 2016;2(2). (In Russ.) <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11064>.
16. Sohrbeck-Nørh O., Kristensen J., Boyle E., Remvig L., Juul-Kristensen B. Generalized joint hypermobility in child hood is a possible risk for the development of joint pain in adolescence: a cohort study. *BMC Pediatrics.* 2014;14(1):1–9. <http://doi.org/10.1186/s12887-014-0302-7>.
17. Ахиярова К.Э., Садретдинова Л.Д., Ахметова А.М., Ганцева Х.Х., Тюрин А.В. Исследование качественного и количественного состава тела у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2020;15(3):91–93. Режим доступа: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/546/546>.

- Akhiyarova K.E., Sadretidinova L.D., Akhmetova A.M., Gantseva Kh.Kh., Tyurin A.V. The study of the qualitative and quantitative composition of the body in young people with joint hypermobility. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(3):91–93. (In Russ.) Available at: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/546/546>.
14. Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J. et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):8–26 <http://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>.
 15. Islam M., Chang C., Gershwin M. Ehlers-Danlos Syndrome: Immunologic contrasts and connective tissue comparisons. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100077. <http://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100077>.
 16. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Самойлова Ю.Г. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(5):373–379. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1785>.
 17. Kalaeva G., Khokhlova O., Deev I., Samoilova J. The Incidence and Clinical Characteristics of the Connective Tissue Dysplasia in Adolescents. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(5):373–379. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1785>.
 18. Tsybul'skaya T.E., Zavgorodnyaya N.G., Pashkova E.E. Evaluation of phenotypic markers of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with acquired myopia. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2017;2(12):12–17. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh201721217>.
 19. Castori M., Colombi M. Generalized joint hypermobility, joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169C(1):1–5. <http://doi.org/10.1002/ajmg.c.31432>.
 20. Ratan R.S., Yang D.C., Kalani J., Winer-Muram H.T., Okadigwe C., Siddalingappa M., Steiner R.M. An intrathoracic wandering spleen in a patient with Ehlers – Danlos syndrome and diaphragmatic hernia. *Clin Nucl Med*. 2000;2(9):738–739. <http://doi.org/10.1097/00003072-200009000-00025>.
 21. Dordoni C., Ritelli M., Venturini M., Chiarelli N., Pezzani L., Vascellaro A. et al. Recurring and Generalized Visceroperitonitis in Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(5):1143–1147. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35825>.
 22. Санеева Г.А., Воронников А.А. Боль в спине: роль соединительнотканых нарушений, ассоциированных с гипермобильным синдромом. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24153>.
 23. Saneeva G.A., Vorotnikov A.A. Back pain: the role of connective tissue disorders associated with hypermobility syndrome. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(2). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24153>.
 24. Van Meulenbroek T., Huijnen I.P., Engelbert R.H., Verbunt J.A. Are chronic musculoskeletal pain and generalized joint hypermobility disabling contributors to physical functioning? *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021;57(5):747–757. <http://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06455-8>.
 25. Smith T., Jerman E., Easton V., Bacon H., Armon K., Poland F., Macgregor A. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33(11):2709–2716. <http://doi.org/10.1007/s00296-013-2790-4>.
 26. Le Berre M., Guyot M., Agnani O., Bourdeauducq I., Versyp M.C., Donze C. et al. Clinical balance tests, proprioceptive system and adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2016;26(6):1638–1644. <http://doi.org/10.1007/s00586-016-4802-z>.
 27. Zhou L., Xiao X., Li S., Jia X., Wang P., Sun W. et al. Phenotypic characterization of patients with early-onset high myopia due to mutations in COL2A1 or COL11A1: Why not Stickler syndrome? *Mol Vis*. 2018;24:560–573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089037>.
 28. Gharbiya M., Moramarco A., Castori M., Parisi F., Celletti C., Marengo M. et al. Ocular Features in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type: A Clinical and In Vivo Confocal Microscopy Study. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(3):593–600. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.03.023>.
 29. Лычкова А. Э. Нервная регуляция моторной активности пищевода. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(6):52–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21440269>.
 30. Lychkova A.E. Nervous regulation of motor activity of the esophagus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;(6):52–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21440269>.
 31. Carbone F., Fikree A., Aziz Q., Tack J. Joint Hypermobility Syndrome in Patients With Functional Dyspepsia. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(11):p.e00220. <http://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000220>.
 32. Aktar R., Peiris M., Fikree A., Cibert-Goton V., Walmsley M., Tough I.R. et al. The extracellular matrix glycoprotein tenascin-X regulates peripheral sensory and motor neurones. *J Physiol*. 2018;596(17):4237–4251 <http://doi.org/10.1113/JP276300>.
 33. Nikolenko V.N., Oganessian M.V., Vovkogan A.D., Cao Y., Churganova A.A., Zolotareva M.A. et al. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):660. <http://doi.org/10.1186/s12891-020-03698-0>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Ахиярова Карина Эриковна, аспирант кафедры внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; liciaadesu@gmail.com

Ганцева Халида Ханафиевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; liciaadesu@gmail.com

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н., профессор кафедры медицинской генетики, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ведущий научный сотрудник, Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 71; ritakh@mail.ru

Тюрин Антон Викторович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; anton.bgmu@gmail.com

Information about the authors:

Karina E. Akhiyarova, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; liciaadesu@gmail.com

Khalida Kh. Gantseva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; liciaadesu@gmail.com

Rita I. Khusainova, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Medical Genetics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Leading Researcher of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Research Center of the Russian Academy of Sciences; 71, October Ave., Ufa, 450054, Russia; ritakh@mail.ru

Anton V. Tyurin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; anton.bgmu@gmail.com

Золедроновая кислота при остеопорозе и низкоэнергетических переломах, осложняющих его течение

С.С. Родионова , <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>, rod06@inbox.ru

А.Ф. Колондаев, <https://orcid.org/0000-0002-4216-8800>, klndff@inbox.ru

А.Н. Торгашин, <https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>, alexander.torgashin@gmail.com

И.А. Соломянник, <https://orcid.org/0000-0001-5463-9158>, SolomyannikIA@cito-priorov.ru

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10

Резюме

Золедроновая кислота – аминоксодержащий бисфосфонат третьего поколения, применяется для лечения больных остеопорозом более 15 лет. За эти годы многочисленные экспериментальные и клинические исследования доказали высокую эффективность препарата при остеопорозе как у женщин различных возрастных групп, так и у мужчин при первичном и вторичном остеопорозе, у пациентов с разной выраженностью потери массы костной ткани и степенью риска переломов. Доказано, что внутривенные инфузии золедроновой кислоты приводят к быстрому росту массы костной ткани, существенному снижению риска низкоэнергетических переломов тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости и в целом невертебральных переломов. Тем не менее в последние годы использование препарата значительно снизилось, что связывают как с недостаточной осведомленностью врачей первичного звена о возможностях данного препарата, так и с опасением таких осложнений его применения, как атипичные переломы и остеонекроз челюстных костей. Представленный обзор предназначен для повышения знаний врачей относительно механизма действия золедроновой кислоты, схем назначения препарата при различных формах остеопороза и переломах на его фоне. На приведенном клиническом примере показана способность золедроновой кислоты увеличивать массу не только губчатой, но и кортикальной кости проксимального отдела бедренной кости, что повышает роль золедроновой кислоты в профилактике повторных переломов. Кроме этого, пролонгированный эффект препарата позволяет по достижении терапевтического эффекта снизить частоту назначения по принципу «лекарственных каникул», сократив экономические затраты и медико-социальную нагрузку.

Ключевые слова: золедроновая кислота, бисфосфонаты, остеопороз, низкоэнергетические переломы, профилактика повторных переломов

Для цитирования: Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Торгашин А.Н., Соломянник И.А. Золедроновая кислота при остеопорозе и низкоэнергетических переломах, осложняющих его течение. *Медицинский совет*. 2022;16(21):163–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-163-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Zoledronic acid for osteoporosis and associated low-energy fractures

Svetlana S. Rodionova , <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>, rod06@inbox.ru

Alexander F. Kolondaev, <https://orcid.org/0000-0002-4216-8800>, klndff@inbox.ru

Alexander N. Torgashin, <https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>, alexander.torgashin@gmail.com

Irina A. Solomyannik, <https://orcid.org/0000-0001-5463-9158>, SolomyannikIA@cito-priorov.ru

Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; 10, Priorov St., Moscow, 127299, Russia

Abstract

Zoledronic acid is a third-generation amino-containing BF that has been used to treat patients with osteoporosis for more than 15 years. Over the years, numerous experimental and clinical studies have proven the high efficacy of the drug in osteoporosis, both in women of various age groups, and in men, with primary and secondary osteoporosis, in patients with varying degrees of bone loss and risk of fractures. Intravenous infusions of zoledronic acid have been shown to result in a rapid gain of bone mass, a significant reduction in the risk of low-energy fractures of the vertebrae (spine), proximal femoral and non-vertebral fractures on the whole. However, in recent years, the use of the drug has significantly decreased, which is associated both with the lack of awareness of primary care physicians about the possibilities of this drug, and the fear of such complications of its use as atypical fractures and osteonecrosis of the jaw bones. The presented review aims to increase the knowledge of physicians regarding the mechanism of action of zoledronic acid, the regimens for prescribing the drug in various forms of osteoporosis and fractures against its background. The given clinical example shows the ability of zoledronic acid

(osteostatics) to increase the mass of not only cancellous, but also the cortical bone of the proximal femur, which increases the role of zoledronic acid in the prevention of recurrent fractures. On top of that, the prolonged effect of the drug allows, when the desired therapeutic effect is achieved, to reduce the frequency of prescribing according to the 'drug holiday' principal, decreasing economic expenditures and medical and social burden.

Keywords: zoledronic acid, bisphosphonates, osteoporosis, low-energy fractures, prevention of repeated fractures

For citation: Rodionova S.S., Kolondaev A.F., Torgashin A.N., Solomyannik I.A. Zoledronic acid for osteoporosis and associated low-energy fractures. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):163–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-163-173>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Низкая выявляемость остеопороза и отсутствие его лечения у лиц старших возрастных групп – фактор дальнейшего роста количества низкоэнергетических переломов, неудовлетворительных результатов их хирургического лечения и смертности. Диагностика и лечение остеопороза у лиц старших возрастных групп остаются на низком уровне как до перелома, так и в рамках оказания травматолого-ортопедической помощи: по нашим данным, после низкоэнергетического перелома проксимального отдела бедренной кости патогенетическое лечение остеопороза назначается в единичных случаях. В то же время инициация лечения остеопороза даже после случившегося перелома в настоящее время рассматривается как составляющая оказания качественной травматолого-ортопедической помощи.

В основе развития остеопороза лежит преобладание активности остеорезорбции над костеобразованием в процессе ремоделирования костной ткани, что ведет к истончению и перфорации костных трабекул, уменьшению их взаимосвязанности друг с другом, повышению пористости кортикального слоя, изменению свойств матрикса, в итоге – к ухудшению механической прочности и переломам. Антирезорбтивная терапия в этой ситуации является одним из патогенетически обоснованных методов лечения остеопороза и профилактики переломов.

Наиболее распространенными антирезорбтивными препаратами в последние десятилетия являются бисфосфонаты (БФ) – структурные аналоги неорганического пирофосфата. БФ, как и пирофосфат, имеют крайне высокое сродство к гидроксиапатиту, но не расщепляются в организме человека, что обуславливает их пролонгированный клинический эффект. Кроме того, в структуре БФ присутствуют присоединенные к атому углерода дополнительные боковые цепи, химические группы или атомы, которые не только влияют на степень сродства к гидроксиапатиту, но и определяют их фармакологические особенности. В настоящее время для лечения остеопороза преимущественно используются аминоксодержащие БФ [1]. Захват аминоксодержащих БФ остеокластами приводит к блокированию фермента фarnезилпирофосфатсинтетазы, относящейся к мевалонатному биосинтетическому пути (один из базовых для функционирования клеток эукариот). В результате нарушается функция и значитель-

но меняется микроскопическая картина остеокластов – теряется их активность, образуются крупные неактивные клетки с пикнотическими ядрами, страдает цитоскелет, наступает апоптоз, угнетается процесс формирования остеокластов из их предшественников. В результате резорбция костной ткани в зоне накопления БФ резко ослабевает [1, 2].

Влияние БФ на остеобласты и остециты, клетки, связанные с процессом костеобразования, изучено преимущественно *in vitro*. Показано, что в низких концентрациях они активизируют пролиферацию и созревание остеобластов, в то время как в высоких концентрациях оказывают на эти клетки, так же как и на остеокласты, цитотоксический эффект. В концентрациях на три порядка меньше, чем необходимо для антирезорбтивного эффекта на остеокласты, БФ обладают антиапоптотическим воздействием на остециты, самые многочисленные клетки костной ткани, участвующие в процессах ремоделирования и формирования костной массы. По мнению некоторых авторов, БФ, в частности золедроновая кислота, нарушают взаимодействие между остеобластами и остеоцитами, что должно приводить к стимулированию костеобразования. Однако эта точка зрения не подтверждена клиническими данными, которые могли бы оценить терапевтическую роль данного механизма действия БФ [3, 4].

Наибольшим, по сравнению с другими распространенными БФ, сродством к гидроксиапатиту и максимальным ингибирующим воздействием на фarnезилпирофосфатсинтетазу обладает золедроновая кислота – аминоксодержащий БФ 3-го поколения, широко используемый при лечении пациентов с нулевыми годами XXI в. Препарат вводится внутривенно капельно и быстро связывается в костной ткани. Оставшаяся несвязанной с костью золедроновая кислота (в количестве 39–45% от введенной) не метаболизируется и, сравнительно слабо связываясь с белками плазмы крови (на 43–55%), не влияет на работу ферментных систем печени, быстро выводится почками, с периодами полувыведения $T_{1/2}$ 0,24 ч и 1,87 ч. Однако при совместном назначении с нефротоксическими лекарствами или диуретиками препарат должен вводиться при условии достаточной гидратации пациента, т. к. возможен нефротоксический эффект. Инфузии противопоказаны при снижении клиренса креатинина до 35 мл/мин [5].

Через 4 ч после инфузии в крови остается менее 10% препарата. Выведение золедроновой кислоты, связанной

с костной тканью, происходит очень медленно, что обусловлено ее повторной адсорбцией в участках ремоделирования ввиду высокой степени аффинности к гидроксипатиту. Именно повторная абсорбция обеспечивает пролонгированный клинический эффект золедроновой кислоты, сохраняющийся годы после введения.

Инфузия золедроновой кислоты у части пациентов сопровождается в течение первых 2–4 сут. более или менее выраженным гриппоподобным синдромом. Показано, что ингибирование аминокислотами БФ фарнезилпирофосфатсинтетазы стимулирует продукцию моноцитами периферической крови изопентенилпирофосфата, приводящего к активации гамма-дельта-T и CD14⁺-лимфоцитов. Гипертермическая реакция, слабость, недомогание, боли в теле развиваются вследствие выброса мононуклеарами воспалительных цитокинов (интерферон-гамма, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа). Эти проявления хорошо купируются нестероидными противовоспалительными средствами, но не глюкокортикоидами [6]. В целом частота серьезных побочных эффектов препарата не отличается от таковой для плацебо [5].

Как и остальные антирезорбтивные препараты, золедроновая кислота назначается при условии коррекции гипокальциемии с одновременным устранением недостаточности витамина D3.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Костная ткань – основная мишень золедроновой кислоты в организме, поэтому ее инвазивное исследование представляет особую ценность для оценки эффективности и побочных влияний препарата.

Гистоморфометрические исследования биоптатов костной ткани из крыла подвздошной кости после 3-летнего лечения пациенток с постменопаузальным остеопорозом золедроновой кислотой выявили снижение скорости ремоделирования в среднем на 63%, не было обнаружено морфологических проявлений адинамичной кости и нарушения процесса минерализации костной ткани [7].

Еще одним методом объективной оценки антирезорбтивной активности БФ является изучение динамики биохимических маркеров костного метаболизма, что было доказано в клинических исследованиях с включением тысяч пациентов.

По результатам многоцентрового двойного слепого исследования после однократного внутривенного введения 5 мг золедроновой кислоты уже через 1 нед. отмечалось резкое снижение показателей маркеров остеорезорбции до минимального уровня, которые впоследствии очень слабо росли на протяжении последующих 6 мес. наблюдения: так, концентрация N-терминального телопептида коллагена I типа в моче сократилась с 46,1 нМоль эквивалентов костного коллагена/мМоль креатинина до 15,2 (в 3,0 раза). В отличие от показателей резорбции, уровень маркеров костеобразования регрессировал гораздо медленнее. Величина активности костного изофермента

щелочной фосфатазы крови достигла минимальных значений только через 12 нед. и затем не менялась на протяжении 6 мес. исследования, оставаясь в пределах референсных для пременопаузы показателей [8, 9].

Авторы работы отмечают значительно более быстрые изменения биохимических маркеров остеорезорбции и костеобразования при внутривенном капельном введении препарата по сравнению с пероральным приемом. В группе сравнения, где больные получали таблетированный аминокислотсодержащий бисфосфонат алендронат, минимальный уровень N-терминального телопептида коллагена I типа был достигнут только через 3 мес. [10].

По результатам международного многоцентрового исследования HORIZON PFT проводилась оценка динамики маркеров остеорезорбции и костеобразования в ходе 3-кратного введения золедроновой кислоты с интервалом в 1 год у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Отмечено стойкое и стабильное снижение уровней β-формы C-терминального телопептида коллагена I типа, костного изофермента щелочной фосфатазы и N-терминального пропептида проколлагена I типа сыворотки крови (соответственно, на 59, 30 и 58% через 1 год и на 51, 30 и 56% через 3 года от начала лечения) [9].

Дополнительно была исследована динамика биохимических показателей по окончании терапии золедроновой кислотой на протяжении последующих 3 лет. Отмечено, что после отмены препарата происходит небольшой, очень медленный рост величин маркеров ремоделирования костной ткани, максимально – для N-терминального пропептида проколлагена I типа (на 33%), при этом они оставались намного меньше исходных значений. Продолжение лечения в течение 6 лет не приводило к их дальнейшему снижению [11].

Аналогичное сравнение между группами пациентов, получавших золедроновую кислоту на протяжении 6 лет и 9 лет, не выявило существенной разницы в величине маркеров остеорезорбции и костеобразования [12].

По результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии использование золедроновой кислоты при постменопаузальном остеопорозе приводит к существенному приросту массы костной ткани как поясничного отдела позвоночника, так и проксимального отдела бедренной кости. В исследовании HORIZON PFT через год от начала лечения прирост минеральной плотности кости (МПК) в поясничных позвонках через один год составил 3,88%, через два года – 5,76%, через три года – 6,95%. Аналогичные показатели прироста МПК для проксимального отдела бедренной кости – 2,83, 3,72 и 4,15% [8].

В случае продолжения лечения на протяжении еще трех лет отмечался более медленный, но существенный прирост МПК в поясничных позвонках, тогда как в проксимальном отделе бедренной кости он резко замедлялся и составил всего 0,24%. При отмене препарата масса костной ткани проксимального отдела бедренной кости в течение 3 лет снижалась медленно (на 0,8%), хотя и достоверно по отношению к группе больных, продолжавших лечение. Разница в изменении МПК поясничных позвонков между группами пациенток была более

выраженной (2,03%), тем не менее масса костной ткани в поясничном отделе позвоночника при отсутствии терапии в период между 3-м и 6-м годами, в отличие от бедренной кости, не снизилась [11]. В группах сравнения, где больные получали терапию в течение 6 и 9 лет, разница в динамике МПК проксимального отдела бедренной кости к 9-летнему сроку наблюдения была недостоверной [12].

Главной целью лечения пациентов с остеопорозом является снижение риска переломов. По результатам исследования HORIZON PFT вклад прироста массы костной ткани в снижение риска переломов тел позвонков составил 40%, а невертебральных переломов – 61% [13].

Известно, что устойчивость костной ткани к переломам определяется не только ее массой, но и не в меньшей степени микроархитектоникой, качеством костного матрикса, особенностями минерализации. Изучение структуры костной ткани с помощью микро-КТ у овариэктомированных мышей с остеопорозом показало положительное влияние золедроновой кислоты на морфометрические параметры и микроархитектонику. По сравнению с контрольной группой отмечались меньшая порозность костной ткани, большая упорядоченность костных трабекул, значительно более высокие показатели трабекулярного объема, толщины и числа трабекул [14].

Влияние золедроновой кислоты на механическую прочность (методом наноиндентирования) было показано при экспериментальном остеопорозе у овец. Отмечено достоверное увеличение твердости и жесткости костных трабекул не только по сравнению с контрольной группой, но и со здоровыми животными. Авторы объясняют улучшение прочностных свойств костных трабекул как увеличением их толщины в ходе лечения, так и накоплением препарата с восстановлением костной структуры в зоне, наиболее чувствительной к микроповреждениям [15].

Вышеприведенные экспериментальные данные подтверждены результатами клинических исследований. Так, при постменопаузальном остеопорозе введение золедроновой кислоты трижды с интервалом в 1 год (по данным исследования биопсийного материала) улучшает соотношение минеральной и органической составляющей, повышает зрелость костной ткани, что является важным свидетельством повышения ее механической прочности [16, 17], что снижает риск низкоэнергетических переломов.

У больных с постменопаузальным остеопорозом риск переломов тел позвонков достоверно снижается уже через 1 год после первого введения 5 мг золедроновой кислоты [8]. В многоцентровом рандомизированном исследовании ZONE через 2 года от начала лечения риск переломов тел позвонков снизился на 65%, невертебральных – на 45% [18]. По результатам исследования HORIZON PFT через 3 года лечения риск вертебральных переломов сократился на 70%, проксимального отдела бедренной кости – на 41%, невертебральных в целом – на 25% [8].

Последующий метаанализ ряда работ, касающихся влияния золедроновой кислоты на риск переломов различных локализаций в ходе лечения остеопороза, включивший 13 335 больных, подтвердил достоверное сниже-

ние частоты вертебральных переломов в среднем на 57%, переломов проксимального отдела бедренной кости – на 24%, невертебральных переломов – на 25% [19].

Прекращение лечения после 3-летнего курса золедроновой кислоты в течение 3 лет не привело к значимому росту риска невертебральных переломов и переломов проксимального отдела бедренной кости, тогда как частота переломов тел позвонков достоверно увеличилась ($P = 0,035$) на фоне небольшого роста маркеров остеорезорбции и снижения МПК проксимального отдела бедренной кости, несмотря на стабильную величину МПК поясничных позвонков. Продолжение терапии до 6 лет сопровождалось дополнительным снижением риска переломов тел поясничных позвонков [11].

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КАНИКУЛ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Проведенными исследованиями показано, что максимальный эффект препарата достигается между 3 и 6 годами лечения, выходя на плато, после чего его применение в прежней дозировке у многих пациентов не является целесообразным, и в этот период рекомендуется прерывать лечение по принципу лекарственных каникул [20, 21].

Анализ экономической эффективности лечения постменопаузального остеопороза в когорте также показал преимущества трехлетнего курса инфузий золедроновой кислоты с последующим 3-летним перерывом по сравнению с непрерывным 6-летним лечением [22].

Кроме того, отмечено, что при длительном приеме лекарства в костной ткани замедляется ремоделирование, в отдельных случаях это замедление сопровождается накоплением микротрещин и повышением риска развития стрессовых атипичных переломов диафиза бедренной кости [23, 24]. Описаны подобные атипичные переломы и иных локализаций [25]. По результатам обследования 196 129 больных частота атипичных переломов составила 0,1%, однако риск их развития повышался с длительностью приема БФ. Так, при 3–5-летнем непрерывном лечении величина ОР атипичного перелома составила 8,9; более 8 лет – 43,5. Чаще атипичные переломы бедренной кости происходили у лиц азиатского происхождения, ОР = 4,8. По расчетам, в общей когорте среди европеоидов после 3 лет лечения БФ на 149 предотвращенных переломов проксимального отдела бедренной кости пришлось 2 возникших атипичных, среди лиц азиатского происхождения на 91 предотвращенный – 8 атипичных переломов [26].

Необходимо принять к сведению и тот факт, что длительный прием антирезорбтивных препаратов – не единственная причина возникновения атипичных переломов. Важными факторами риска атипичных переломов также являются прием глюкокортикоидов, исходные деформации бедренной кости, избыточный вес, химиотерапия, генетическая предрасположенность [26, 27].

Остеонекроз челюстных костей – еще одно редкое осложнение длительного лечения остеопороза

антирезорбтивными препаратами, включая БФ. Часто это осложнение провоцируется вмешательствами на ротовой полости [28]. В то же время при экспериментальном остеопорозе у кроликов однократное введение золедроновой кислоты перед экстракцией зуба способствовало более быстрому восстановлению окружающей костной ткани, сопровождаясь ростом уровней костного морфогенетического протеина 2 и фактора некроза опухоли альфа [29]. Однако длительное введение антирезорбтивных препаратов экспериментальным животным приводило к обратному эффекту: при морфологическом исследовании обнаруживались задержка восстановления костной ткани, зоны остеонекроза и воспаления [30].

Среди пациентов с остеопорозом в пересчете на 10 000 пациенто-лет частота ассоциированного с приемом бисфосфонатов остеонекроза челюстных костей составила всего 4,5. Тем не менее увеличение длительности приема БФ и их дозировки сопровождается значимым ростом риска указанного осложнения и требует внимательного отношения к нему со стороны стоматологов [28, 31].

Другими важными факторами риска остеонекроза, как и атипичных переломов, являются прием глюкокортикоидов, химиотерапия, сахарный диабет, заболевания периодонта и зубов, генетическая предрасположенность [28, 32, 33].

Таким образом, использование лекарственных каникул при лечении остеопороза золедроновой кислотой кажется обоснованным с различных позиций. Однако у многих больных перерыв в лечении может привести к увеличению риска переломов, непосредственно связанных с остеопорозом [34]. Имеются доказательства, что доля атипичных переломов гораздо меньше числа низкоэнергетических переломов, предотвращенных назначением антирезорбтивных препаратов [35]. В этой связи у пациентов с сохраняющимся после 3-летнего курса высоким риском перелома или произошедшими после этого срока переломами рекомендуется продолжать лечение золедроновой кислотой как минимум до 6 лет. В ходе лекарственных каникул для принятия решения о возобновлении терапии целесообразна повторная оценка риска переломов [21].

Помимо высокого риска переломов, основанием для продолжения терапии считается сниженный до $-2,5$ SD и более по Т-критерию показатель МПК проксимального отдела бедренной кости [35]. Некоторые авторы предлагают использовать для выбора показаний к продлению или прерыванию лекарственных каникул мониторинг динамики биохимических маркеров ремоделирования костной ткани, которые снижаются раньше по сравнению с изменениями МПК [36].

Следует также учитывать, что недостаточная приверженность пациента лечению (т. е. пропуск ежегодных инфузий препарата) не позволяет использовать рекомендуемую с позиций экономической эффективности схему «3 года лечение – 3 года перерыв» и требует индивидуального подхода [37].

В целом показания к выбору длительной непрерывной терапии или прерывистых курсов, сроков проведения и критериев прекращения/возобновления лечения

требуют дальнейшего изучения ввиду сравнительно небольшого числа доказательных исследований и, соответственно, довольно ограниченной имеющейся на сегодня достоверной информации [38].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ЛИЦ СТАРШЕ 75 ЛЕТ

В ходе многоцентрового исследования изучена эффективность 3-летнего применения золедроновой кислоты при остеопорозе у больных старше 75 лет. Отмечены выраженное снижение активности биохимических маркеров ремоделирования костной ткани и рост МПК поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости. Не было обнаружено значимых различий в динамике этих показателей в возрастных группах моложе и старше 75 лет. Через 3 года от начала лечения снижение риска переломов тел позвонков и невертебральных переломов составило, соответственно, 66% и 27% и также существенно не отличалось от группы более молодых больных.

Однако снижение риска переломов проксимального отдела бедренной кости было не столь отчетливым и составило 18%, не достигнув в сравнительно ограниченном по когорте исследовании уровня достоверности. Авторы связывают такой результат со значительным влиянием на риск переломов этой локализации у пожилых лиц иных факторов – коморбидности и саркопении, ведущих к увеличению частоты падений [39].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОПОРОЗОМ

Наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе является одним из ведущих факторов повышения риска последующих переломов. В связи с этим важна оценка эффективности использования золедроновой кислоты в профилактике повторных переломов.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 2 127 пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости, со средним сроком наблюдения 1,9 года, золедроновая кислота назначалась после оперативного вмешательства. В группе больных, начавших получать инфузии препарата в срок от 2 нед. до 3 мес. после операции, отмечены выраженный прирост МПК проксимального отдела контралатеральной бедренной кости, достоверное снижение риска вертебральных, невертебральных и переломов проксимального отдела бедренной кости (на 53, 44 и 48% соответственно). Кроме того, авторы отмечают достоверное снижение смертности на 28% по сравнению с группой плацебо [40].

В экспериментальных работах показано влияние приема БФ на процесс консолидации переломов вследствие их накопления в метаболически активной костной ткани. В исследовании на овариэктомированных животных обнаружено, что аминокислотосодержащие БФ увеличивают массу костной мозоли и толщину кортикального слоя,

способствуя сращению. В то же время отмечено выраженное угнетение ремоделирования костной ткани в зоне перелома, что, по мнению авторов, может привести к неблагоприятному эффекту в случае замедленной консолидации [41, 42].

Метаанализ 20 работ, посвященных остеointеграции имплантатов животным при экспериментальном остеопорозе, показал положительное влияние золедроновой кислоты на площадь контакта, массу периимплантной кости, что в клинических условиях может способствовать улучшению результатов остеосинтеза и эндопротезирования при остеопорозе [43].

В метаанализе 16 клинических исследований, включивших 5 022 больных остеопорозом с переломами и остеотомиями, отмечено отсутствие отрицательного влияния БФ на скорость сращения переломов, что дает основание рекомендовать их назначение в послеоперационном периоде [44].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ МАССЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

В последние годы изучена эффективность использования золедроновой кислоты не только при остеопорозе, сопровождающемся выраженным уменьшением МПК, но и у пациентов с умеренно сниженной (по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) массой костной ткани, т. к. у значительной части пациентов с потерей МПК от -1 до -2,5 SD по Т-критерию отмечен повышенный риск низкоэнергетических переломов. Использование БФ в этой группе пациентов направлено на предотвращение переломов [45].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании среди пациенток в постменопаузе с остеопенией показано, что назначение золедроновой кислоты 1 или 2 раза с интервалом в 12 мес. привело к выраженному снижению показателей биохимических маркеров ремоделирования костной ткани и существенному приросту МПК поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости [46].

В 6-летнем исследовании у 2 000 пациенток старшей возрастной группы с остеопенией инфузии золедроновой кислоты в дозировке 5 мг каждые 18 мес. привели к достоверному сокращению риска переломов тел позвонков на 55%, невертебральных – на 34%. По результатам работы лечение было одинаково эффективным как при большом, так и умеренном исходном риске переломов и не отличалось, по литературным данным, от пациентов с высокой степенью снижения МПК [45].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ У МУЖЧИН

Несмотря на меньшую распространенность остеопороза у мужчин, чем у женщин, его последствия весьма значимы: так, от 30% до 40% всех низкоэнергетических переломов приходится именно на мужчин, а их вероятность после 50 лет составляет 13–30%.

В лечении мужчин с высоким риском переломов на фоне остеопороза БФ в настоящее время остаются основными препаратами [47]. В многоцентровом исследовании при остеопорозе у мужчин двухлетнее использование золедроновой кислоты с интервалом в 1 год сопровождалось выраженным и быстрым снижением биохимических показателей резорбции костной ткани (β -формы С-терминального телопептида коллагена I типа, N-терминального телопептида коллагена I типа), достоверным ростом МПК поясничных позвонков, проксимального отдела и шейки бедренной кости. Увеличение МПК отмечено уже через 6 мес. от первой инфузии и продолжилось к 24-му мес. от начала лечения [48].

В аналогичной работе прослежено влияние золедроновой кислоты при остеопорозе у мужчин на риск переломов. По результатам исследования, выполненного на группе из 1 199 человек, через 2 года от начала лечения риск переломов тел позвонков снизился на 67%. Также показано достоверное сокращение риска переломов тел позвонков уже через 1 год от начала лечения и уменьшение риска прогрессирования снижения высоты ранее компрессированных тел позвонков. В работе отмечено отсутствие влияния уровня тестостерона крови на исходный уровень, динамику биохимических маркеров и МПК в ходе лечения пациентов золедроновой кислотой, что свидетельствует об эффективности препарата также и при вторичном остеопорозе на фоне гипогонадизма [49].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ВТОРИЧНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Важным фактором риска развития вторичного остеопороза и низкоэнергетических переломов является прием глюкокортикоидов. Длительное использование 15 мг и более преднизолона в день повышает риск переломов тел позвонков вдвое, проксимального отдела бедренной кости в 1,6 раза, а частота морфометрически выявляемых при этом компрессионных переломов тел позвонков достигает 30–40%. В терапии глюкокортикоид-индуцированного остеопороза по-прежнему ведущее место занимают БФ [50].

Cochrain проведен анализ 27 научных работ, касающихся лечения 3 075 пациентов с остеопорозом, индуцированным глюкокортикоидами. Доказано, что в целом прием БФ сопровождается существенным ростом МПК поясничных позвонков (3,5%) и проксимального отдела бедренной кости (2,06%) спустя 12 мес., риск переломов тел позвонков к этому сроку сократился на 43% [51].

Результаты однократной инфузии 5 мг золедроновой кислоты пациентам, принимающим глюкокортикоиды, изучены в многоцентровом исследовании в течение 12 мес. Введение препарата сопровождалось быстрым снижением уровней маркеров ремоделирования костной ткани. Через 12 мес. отмечено достоверное и выраженное повышение МПК в группе пациентов, получающих глюкокортикоиды более 3 мес.: поясничных позвонков – на 4,06%, шейки бедренной кости и ее проксимального отдела – на 1,45% и 1,65%. Динамика изменения величин

биохимических показателей и МПК была существенно быстрее, чем в случае использования перорального БФ в группе сравнения [52].

Ревматоидный артрит в значительном числе случаев приводит к развитию остеопороза из-за активации процесса остеорезорбции провоспалительными цитокинами. Одновременно с этим отмечается снижение уровня остеокальцина и рост склеростина, сопровождаемые угнетением костеобразования. Курсы глюкокортикоидов, нередко назначаемые пациентам, усугубляют течение остеопороза. Поражение суставов и саркопения повышают частоту падений и переломов. Риск переломов при ревматоидном артрите в целом повышен в 1,5 раза, компрессионных переломов тел позвонков – в 2 раза и увеличивается при тяжелом течении заболевания до 6,5 раза. Компрессионные переломы тел позвонков отмечены у 36% пациентов с ревматоидным артритом. Хотя на первом месте в лечении больных ревматоидным артритом стоит необходимость добиться снижения активности заболевания с помощью базисных или генно-инженерных биологических препаратов, своевременно выполненные оценка риска перелома и диагностика остеопороза у этих пациентов позволяют назначить необходимую им остеотропную терапию [53]. Показано, что инфузия 5 мг золедроновой кислоты при остеопорозе у пациентов с ревматоидным артритом через 12 мес. приводит к значительному достоверному приросту МПК поясничных позвонков и шейки бедренной кости (на 17,6–19,7%), более выраженному, по сравнению с контрольной группой, получавшей только специальное лечение (метотрексат), и существенному снижению риска переломов при оценке по FRAX [54].

Кроме того, препарат положительным образом воздействует и на восстановление функции пораженных суставов: развитие новых субхондральных эрозий на кисти после однократного введения 5 мг золедроновой кислоты через 26 нед., по данным МРТ-исследования, сокращалось на 61% [55].

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Эффективность антирезорбтивных препаратов при лечении остеопороза в комбинации с препаратами кальция и нативным витамином D достоверно возрастает [56]. Тем не менее ряд работ свидетельствует о преимуществах в комбинированном использовании БФ и активных метаболитов витамина D3 [57, 58].

Выявлено, что совместное назначение золедроновой кислоты и альфакальцидола крысам при экспериментальном остеопорозе сопровождается более выраженным положительным воздействием на микроархитектуру губчатой и кортикальной костной ткани, чем монотерапия. Требуются клинические работы, посвященные изучению эффективности комбинированной терапии остеопороза золедроновой кислотой и активными метаболитами витамина D [59, 60].

Прекращение терапии остеопороза деносумабом приводит к быстрой потере достигнутого прироста МПК

и повторному росту риска переломов. Даже однократная инфузия золедроновой кислоты в этой ситуации позволяла предотвратить либо уменьшить негативный эффект отмены деносумаба и достичь долговременного положительного результата [61, 62].

Комбинированное использование анаболических и антирезорбтивных остеотропных препаратов, нацеленное на достижение синергетического эффекта, в последние годы получило клиническую оценку. Показано, что назначение антирезорбтивных препаратов после терапии терипаратида, абалопаратида или ромосозумаба позволяет увеличить прирост МПК и дополнительно снизить риск переломов тел позвонков [63]. Совместное использование золедроновой кислоты и терипаратида также сопровождалось повышением эффективности лечения по сравнению с монотерапией, однако требуется проведение дополнительных клинических исследований, затрагивающих как вопросы эффективности, так и доступности комбинированной терапии [64, 65].

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективность лекарственной терапии больных с остеопорозом во многом определяется степенью их приверженности проводимому лечению. Недостаточная комплаентность является весьма значимой, комплексной, во многом нерешенной личностной, психологической, медико-социальной и в не меньшей степени организационной проблемой. Так, в случае ежедневного перорального приема число регулярно получающих препарат пациентов быстро снижается, иногда ниже 50%, что отрицательно сказывается на результатах лечения. Увеличение интервалов между получением препарата позволяет существенно повысить его регулярность в общей популяции [66, 67].

Внутривенное введение препаратов, по сравнению с пероральным приемом, дает возможность более полноценно осуществлять контроль за соблюдением пациентами назначенной терапии. Показано, что внутривенное введение золедроновой кислоты с частотой 1 раз в год дает возможность добиться максимальной приверженности терапии и является преимуществом перед многими другими препаратами, используемыми для лечения остеопороза. Имеющиеся побочные эффекты золедроновой кислоты либо редки, либо (как гриппоподобный синдром) легко купируются и существенно не влияют на приверженность лечению [68, 69].

Однако этот потенциал может полностью реализоваться лишь при соответствующей медико-социальной и организационной работе, требующей необходимой инфраструктуры, затрат времени и финансов [66, 69].

В то же время невозможность добиться полной приверженности в определенной мере компенсируется пролонгированным эффектом аминокислотсодержащих БФ, что является одним из их преимуществ по сравнению с другими группами остеотропных препаратов. Так, в ограниченном по числу участников исследовании назначение

золедроновой кислоты дважды с интервалом в 5,5 лет позволило добиться к концу 11-летнего периода наблюдения достоверного роста МПК в поясничных позвонках на 3,8% и стабилизировать массу костной ткани в проксимальном отделе бедренной кости [70].

Сравнительный анализ экономической эффективности лечения остеопороза, выполненный в различных странах в последние годы, показал, что золедроновая кислота является одним из наиболее перспективных препаратов не только в связи с быстро достигаемым выраженным положительным влиянием на риск как вертебральных, так и невертебральных переломов в целом и переломов проксимального отдела бедренной кости, длительным отсроченным действием, но и за счет высокой комплаентности, выгодного соотношения «затраты – эффективность», особенно в случае использования дженериков [71–74], которые в нашей стране используются все чаще.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве иллюстрации эффективности золедроновой кислоты при низкоэнергетических переломах у пациентов старших возрастных групп приводим клиническое наблюдение. Пациентке 75 лет с низкоэнергетическим переломом проксимального отдела правой бедренной кости была выполнена операция эндопротезирования. В анамнезе: перелом лучевой кости 7 лет назад, лечение перелома консервативное, сахарный диабет 2-го типа. Диагноз остеопороза впервые поставлен в травматологическом стационаре (основание – низкоэнергетический характер перелома проксимального отдела бедренной кости в совокупности с данными анамнеза). С 3-го дня после операции эндопротезирования назначен альфакальцидол в дозе 0,75 мкг и препараты кальция в суточной дозе 1 000 мг на длительный срок как базисная терапия перелома, возникшего на фоне остеопороза. При контрольном осмотре через 1 мес. выполнена рентгеновская денситометрия проксимального отдела левой (без перелома и эндопротеза)

бедренной кости (с использованием специального программного обеспечения HSA™, денситометр Hologic) для оценки толщины кортикального слоя. В этот же день внутривенно введена золедроновая кислота 5 мг (препарат Остеостатикс). Реакции на введение препарата не отмечено. При повторной рентгеновской денситометрии проксимального отдела бедренной кости (с использованием той же программы) через 12 мес. после введения препарата и постоянного приема препаратов базисной терапии отмечено достоверное увеличение толщины кортикального слоя в области шейки (0,170 0 г/см² против 0,16200 г/см²). Положительная динамика МПК кортикальной кости, учитывая ее роль в риске развития перелома, подтверждает эффективность препаратов золедроновой кислоты для профилактики повторных переломов, включая лиц старших возрастных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что внутривенные инфузии золедроновой кислоты приводят к быстрому росту массы костной ткани, существенному снижению риска низкоэнергетических переломов тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости и в целом невертебральных переломов. Пролонгированный эффект препарата позволяет по достижении терапевтического эффекта снизить частоту назначения по принципу «лекарственных каникул», сократив экономические затраты и медико-социальную нагрузку.

В то же время появление дженериков поднимает новые вопросы, касающиеся комбинированного и интермиттированного лечения, экономического обоснования схем их применения в различных странах, что требует продолжения экспериментальных и клинических исследований, основанных на современных принципах доказательной медицины.



Поступила / Received 22.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.08.2022

Принята в печать / Accepted 11.08.2022

Список литературы / References

- Russell R.G. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2–19. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>.
- Rogers M.J., Mönkkönen J., Munoz M.A. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*. 2020;139:115493. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115493>.
- Pazianas M., van der Geest S., Miller P. Bisphosphonates and bone quality. *Bonekey Rep.* 2014;3:529. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.24>.
- Cui P., Liu H., Sun J., Amizuka N., Sun Q., Li M. Zoledronate promotes bone formation by blocking osteocyte-osteoblast communication during bone defect healing. *Histol Histopathol.* 2018;33(1):89–99. <https://doi.org/10.14670/HH-11-893>.
- Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A review in osteoporosis. *Drugs*. 2016;76(17):1683–1697. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0662-4>.
- Takimoto R., Suzawa T., Yamada A., Sasa K., Miyamoto Y., Yoshimura K. et al. Zoledronate promotes inflammatory cytokine expression in human CD14-positive monocytes among peripheral mononuclear cells in the presence of γδ T cells. *Immunology*. 2021;162(3):306–313. <https://doi.org/10.1111/imm.13283>.
- Recker R.R., Delmas P.D., Halse J., Reid I.R., Boonen S., García-Hernandez P.A. et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res.* 2008;23(1):6–16. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070906>.
- 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>.
- Delmas P.D., Munoz F., Black D.M., Cosman F., Boonen S., Watts N.B. et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009;24(9):1544–1551. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090310>.
- Saag K., Lindsay R., Kriegman A., Beamer E., Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2007;40(5):1238–1243. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.01.016>.

11. Black D.M., Reid I.R., Boonen S., Bucci-Rechtweg C., Cauley J.A., Cosman F. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):243–254. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1494>.
12. Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934–944. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>.
13. Jacques R.M., Boonen S., Cosman F., Reid I.R., Bauer D.C., Black D.M., Eastell R. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(8):1627–1634. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1644>.
14. Shuai B., Shen L., Yang Y., Ma C., Zhu R., Xu X. Assessment of the impact of zoledronic acid on ovariectomized osteoporosis model using micro-CT scanning. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0132104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132104>.
15. Burket J.C., Brooks D.J., MacLeay J.M., Baker S.P., Boskey A.L., van der Meulen M.C. Variations in nanomechanical properties and tissue composition within trabeculae from an ovine model of osteoporosis and treatment. *Bone.* 2013;52(1):326–36. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.10.018>.
16. Gamsjaeger S., Buchinger B., Zwettler E., Recker R., Black D., Gasser J.A. et al. Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with osteoporosis after three years of treatment with once-yearly zoledronic acid. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):12–18. <https://doi.org/10.1002/jbmr.180>.
17. Gamsjaeger S., Hofstetter B., Zwettler E., Recker R., Gasser J.A., Eriksen E.F. et al. Effects of 3 years treatment with once-yearly zoledronic acid on the kinetics of bone matrix maturation in osteoporotic patients. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):339–347. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2202-8>.
18. Nakamura T., Fukunaga M., Nakano T., Kishimoto H., Ito M., Hagino H. et al. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledronate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study). *Osteoporos Int.* 2017;28(1):389–398. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3736-y>.
19. Wang C. Efficacy and safety of zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ther.* 2017;24(5):e544–e552. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000415>.
20. Anagnostis P., Stevenson J.C. Bisphosphonate drug holidays – when, why and for how long? *Climacteric.* 2015;18(Suppl. 2):32–38. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1099092>.
21. Anagnostis P., Paschou S.A., Mintziori G., Ceausu I., Depypere H., Lambrinoudaki I. et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017;101:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.008>.
22. Nayak S., Greenspan S.L. Cost-effectiveness of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment before bisphosphonate holiday for women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(1):229–238. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06010-5>.
23. Ma S., Goh E.L., Jin A., Bhattacharya R., Boughton O.R., Patel B. et al. Long-term effects of bisphosphonate therapy: perforations, microcracks and mechanical properties. *Sci Rep.* 2017;7:43399. <https://doi.org/10.1038/srep43399>.
24. Lloyd A.A., Gludovatz B., Riedel C., Luengo E.A., Saiyed R., Marty E. et al. Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(33):8722–8727. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704460114>.
25. Heo Y.M., Park S.E., Cha S.M., Shin H.D., Choi J.K. Diagnostic criteria and treatment of atypical ulnar fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy: multicenter case analysis. *J Hand Surg Am.* 2021;S0363–5023(21)00481-0. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2021.08.001>.
26. Black D.M., Condra K., Adams A.L., Eastell R. Bisphosphonates and the risk of atypical femur fractures. *Bone.* 2022;156:116297. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116297>.
27. Black D.M., Abrahamsen B., Bouxsein M.L., Einhorn T., Napoli N. Atypical femur fractures: review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention, and clinical management. *Endocr Rev.* 2019;40(2):333–368. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00001>.
28. Kim H.Y. Review and update of the risk factors and prevention of antiresorptive-related osteonecrosis of the jaw. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(5):917–927. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1170>.
29. Mavi E., Hocaoglu P.T. Effects of a single intravenous dose of zoledronic acid on bone healing following tooth extraction in ovariectomized rabbits. *Saudi Dent J.* 2021;33(7):724–730. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2020.03.016>.
30. Williams D.W., Lee C., Kim T., Yagita H., Wu H., Park S. et al. Impaired bone resorption and woven bone formation are associated with development of osteonecrosis of the jaw-like lesions by bisphosphonate and anti-receptor activator of NF- κ B ligand antibody in mice. *Am J Pathol.* 2014;184(11):3084–3093. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.07.010>.
31. Everts-Graber J., Lehmann D., Burkard J.P., Schaller B., Gahl B., Häuselmann H. et al. Risk of osteonecrosis of the jaw under denosumab compared to bisphosphonates in patients with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2022;37(2):340–348. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4472>.
32. Yang G., Singh S., McDonough C.W., Lamba J.K., Hamadeh I., Holliday L.S. et al. Genome-wide association study identified chromosome 8 locus associated with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1558–1569. <https://doi.org/10.1002/cpt.2397>.
33. Yang G., Collins J.M., Rafiee R., Singh S., Langae T., McDonough C.W. et al. SIRT1 gene SNP rs932658 is associated with medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res.* 2021;36(2):347–356. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4185>.
34. Curtis J.R., Saag K.G., Arora T., Wright N.C., Yun H., Daigle S. et al. Duration of bisphosphonate drug holidays and associated fracture risk. *Med Care.* 2020;58(5):419–426. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000001294>.
35. 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>.
36. Naylor K.E., McCloskey E.V., Jacques R.M., Peel N.F.A., Paggiosi M.A., Gossiel F. et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):917–922. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-04823-5>.
37. Colón-Emeric C.S., Lee R.H. Bisphosphonate holidays: using cost-effectiveness analysis for the “yes, but” questions. *Osteoporos Int.* 2021;32(12):2389–2390. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06064-5>.
38. Hayes K.N., Winter E.M., Cadarette S.M., Burden A.M. Duration of bisphosphonate drug holidays in osteoporosis patients: a narrative review of the evidence and considerations for decision-making. *J Clin Med.* 2021;10(5):1140. <https://doi.org/10.3390/jcm10051140>.
39. Boonen S., Black D.M., Colón-Emeric C.S., Eastell R., Magaziner J.S., Eriksen E.F. et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(2):292–299. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02673.x>.
40. Eriksen E.F., Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Pieper C.F., Magaziner J.S., Adachi J.D. et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2009;24(7):1308–1313. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090209>.
41. Fu L.J., Tang T.T., Hao Y.Q., Dai K.R. Long-term effects of alendronate on fracture healing and bone remodeling of femoral shaft in ovariectomized rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(3):387–392. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.170>.
42. Hauser M., Siegrist M., Keller I., Hofstetter W. Healing of fractures in osteoporotic bones in mice treated with bisphosphonates – A transcriptome analysis. *Bone.* 2018;112:107–119. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.04.017>.
43. He Y., Bao W., Wu X.D., Huang W., Chen H., Li Z. Effects of systemic or local administration of zoledronate on implant osseointegration: a preclinical meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9541485. <https://doi.org/10.1155/2019/9541485>.
44. Gao Y., Liu X., Gu Y., Song D., Ding M., Liao L. et al. The effect of bisphosphonates on fracture healing time and changes in bone mass density: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:688269. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.688269>.
45. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2407–2416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808082>.
46. McClung M., Miller P., Recknor C., Mesenbrink P., Bucci-Rechtweg C., Benhamou C.L. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):999–1007. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a>.
47. Gennari L., Bilezikian J.P. New and developing pharmacotherapy for osteoporosis in men. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(3):253–264. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1428559>.
48. Orwoll E.S., Miller P.D., Adachi J.D., Brown J., Adler R.A., Kendler D. et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2010;25(10):2239–2250. <https://doi.org/10.1002/jbmr.119>.
49. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>.

50. Chiodini I., Merlotti D., Falchetti A., Gennari L. Treatment options for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(6):721–732. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1721467>.
51. Allen C.S., Yeung J.H., Vandermeer B., Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD001347. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001347.pub2>.
52. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K., Roux C., Lau C.S., Reginster J.Y. et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9671):1253–1263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60250-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6).
53. Raterman H.G., Bultink I.E., Lems W.F. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(14):1725–1737. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1787381>.
54. Xie J., Li S., Xiao L., Ouyang G., Zheng L., Gu Y. et al. Zoledronic acid ameliorates the effects of secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):421. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1492-3>.
55. Jarrett S.J., Conaghan P.G., Sloan V.S., Papanastasiou P., Ortmann C.E., O'Connor P.J. et al. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1410–1414. <https://doi.org/10.1002/art.21824>.
56. Adami S., Giannini S., Bianchi G., Sinigaglia L., Di Munno O., Fiore C.E. et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):239–244. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0650-y>.
57. Родионова С.С., Еловой-Вронский А.А., Бернакевич А.И. Альфа-кальцидол или холекальциферол в комбинации с ибандроновой кислотой при лечении постменопаузального системного остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2014;(1):21–24. <https://doi.org/10.14341/osteo2014121-24>.
58. Rodionova S.S., Elovoy-Vronskiy A.A., Bernakevich A.I. Alfacalcidol or cholecalciferol in combination with ibandronic acid in the treatment of postmenopausal systemic osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2014;(1):21–24. (In Russ). <https://doi.org/10.14341/osteo2014121-24>.
59. Ozasa R., Saito M., Ishimoto T., Matsugaki A., Matsumoto Y., Nakano T. Combination treatment with ibandronate and eldcalcitol prevents osteoporotic bone loss and deterioration of bone quality characterized by nano-arrangement of the collagen/apatite in an ovariectomized aged rat model. *Bone.* 2022;157:116309. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116309>.
60. Khajuria D.K., Razdan R., Mahapatra D.R. Zoledronic acid in combination with alfacalcidol has additive effects on trabecular microarchitecture and mechanical properties in osteopenic ovariectomized rats. *J Orthop Sci.* 2014;19(4):646–656. <https://doi.org/10.1007/s00776-014-0557-8>.
61. Khajuria D.K., Disha C., Razdan R., Mahapatra D.R. Efeito combinado do ácido zoledrónico e do alfacalcidol no tratamento da osteoporose por desuso em ratos. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(3):240–250. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.08.007>.
62. Anastasilakis A.D., Papapoulos S.E., Polyzos S.A., Appelman-Dijkstra N.M., Makras P. Zoledronate for the prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. A prospective 2-year clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2019;34(12):2220–2228. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3853>.
63. Grassi G., Chiodini I., Palmieri S., Cairoli E., Arosio M., Eller-Vainicher C. Bisphosphonates after denosumab withdrawal reduce the vertebral fractures incidence. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(3):387–396. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0157>.
64. Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: combined and sequential approaches. *Bone.* 2020;139:115516. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115516>.
65. You R., Liu J., Ke L., Yu G., Zhang Y., Mori T. Cost-Effectiveness of sequential teriparatide/zoledronic acid compared with zoledronic acid monotherapy for postmenopausal osteoporotic women in china. *Front Public Health.* 2022;10:794861. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.794861>.
66. Cosman F., Eriksen E.F., Recknor C., Miller P.D., Guanabens N., Kasperk C. et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):503–511. <https://doi.org/10.1002/jbmr.238>.
67. Yeam C.T., Chia S., Tan H.C.C., Kwan Y.H., Fong W., Seng J.B. A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2623–2637. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4759-3>.
68. Cooper A., Drake J., Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):896–905. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x>.
69. Fobelo Lozano M.J., Sánchez-Fidalgo S. Adherence and preference of intravenous zoledronic acid for osteoporosis versus other bisphosphonates. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26(1):4–9. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2017-001258>.
70. Curtis J.R., Yun H., Matthews R., Saag K.G., Delzell E. Adherence with intravenous zoledronate and intravenous ibandronate in the United States Medicare population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(7):1054–1060. <https://doi.org/10.1002/acr.21638>.
71. Grey A., Horne A., Gamble G., Mihov B., Reid I.R., Bolland M. Ten years of very infrequent zoledronate therapy in older women: an open-label extension of a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgaa062. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa062>.
72. Mori T., Crandall C.J., Fujii T., Ganz D.A. Cost-effectiveness of zoledronic acid compared with sequential denosumab/alendronate for older osteoporotic women in Japan. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):113. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00956-z>.
73. Akehurst R., Brereton N., Ariely R., Lusa T., Groot M., Foss P., Boonen S. The cost effectiveness of zoledronic acid 5 mg for the management of postmenopausal osteoporosis in women with prior fractures: evidence from Finland, Norway and the Netherlands. *J Med Econ.* 2011;14(1):53–64. <https://doi.org/10.3111/13696998.2010.545563>.
74. You R., Zhang Y., Wu D.B., Liu J., Qian X., Luo N., Mori T. Cost-effectiveness of zoledronic acid versus oral alendronate for postmenopausal osteoporotic women in china. *Front Pharmacol.* 2020;11:456. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00456>.
75. Albert S.G., Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Endocr Pract.* 2017;23(7):841–856. <https://doi.org/10.4158/EP161678.RA>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Родионова С.С., Колондаев А.Ф.
 Написание текста – Родионова С.С., Колондаев А.Ф.
 Сбор и обработка материала – Торгашин А.Н.
 Обзор литературы – Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Соломянник И.А.
 Анализ материала – Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Соломянник И.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana S. Rodionova, Alexander F. Kolondaev
 Text development – Svetlana S. Rodionova, Alexander F. Kolondaev
 Collection and processing of material – Alexander N. Torgashin
 Literature review – Svetlana S. Rodionova, Alexander F. Kolondaev, Irina A. Solomyannik
 Material analysis – Svetlana S. Rodionova, Alexander F. Kolondaev, Irina A. Solomyannik

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Родионова Светлана Семеновна, д.м.н., профессор, руководитель научного отдела метаболических остеопатий и опухолей костей, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; rod06@inbox.ru

Колондаев Александр Федорович, к.м.н., врач – травматолог-ортопед, старший научный сотрудник научного отдела метаболических остеопатий и опухолей костей, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; klndff@inbox.ru

Торгашин Александр Николаевич, к.м.н., врач – травматолог-ортопед, старший научный сотрудник научного отдела метаболических остеопатий и опухолей костей, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; alexander.torgashin@gmail.com

Соломяник Ирина Анатольевна, к.м.н., врач – травматолог-ортопед, начальник управления по реализации функций национального медицинского исследовательского центра, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; SolomyannikIA@cito-priorov.ru

Information about the authors:

Svetlana S. Rodionova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Metabolic Osteopathies and Bone Tumors, Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; 10, Priorova St., Moscow, 127299, Russia; rod06@inbox.ru

Alexander F. Kolondaev, Cand. Sci. (Med.), Orthopedic Traumatologist, Senior Researcher of the Scientific Department of Metabolic Osteopathies and Bone Tumors, Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; 10, Priorova St., Moscow, 127299, Russia; klndff@inbox.ru

Alexander N. Torgashin, Cand. Sci. (Med.), Orthopedic Traumatologist, Senior Researcher of the Scientific Department of Metabolic Osteopathies and Bone Tumors, Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; 10, Priorova St., Moscow, 127299, Russia; alexander.torgashin@gmail.com

Irina A. Solomyannik, Cand. Sci. (Med.), Orthopedic Traumatologist, Head of the Department for the Implementation of the Functions of the National Medical Research Center, Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; 10, Priorova St., Moscow, 127299, Russia; SolomyannikIA@cito-priorov.ru

Внутривенный тромболизис при ишемическом инсульте: 10 правил для практического невролога

А.А. Кулеш^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>, aleksey.kulesh@gmail.com

Д.А. Демин², <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>, demin2404@mail.ru

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4

Резюме

Внутривенный тромболизис (ВТ) рекомбинантным тканевым активатором плазминогена на протяжении четверти века остается основным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте. Основные тенденции применения ВТ в последние годы заключаются в расширении терапевтического окна при использовании дополнительных методов нейровизуализации, уменьшении числа противопоказаний и внедрении в клиническую практику болюсных форм препаратов. Проведение ВТ наибольшему числу пациентов должно рассматриваться в качестве одной из основных задач первичного сосудистого отделения. В статье представлены 10 клинических правил, которые позволяют расширить проведение ВТ при инсульте, обеспечив при этом его эффективность и безопасность: 1) проводить ВТ при подозрении на имитатор инсульта; 2) проводить ВТ пациентам старше 80 (и даже 90) лет; 3) проводить ВТ при малом, но инвалидизирующем инсульте; 4) проводить ВТ при малом вертебробазилярном инсульте и центральном остром вестибулярном синдроме; 5) проводить ВТ при окклюзии крупной артерии; 6) проводить ВТ при подозрении на лакунарный инсульт и наличии хронических изменений при нейровизуализации (лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, атрофия); 7) сокращать время «от двери до иглы», использовать тромболитические препараты с болюсной формой введения; 8) использовать возможности нейровизуализации (КТ-перфузия, МР-перфузия, МРТ DWI/FLAIR) для расширения терапевтического окна; 9) обеспечить безопасность ВТ; 10) быть готовым к развитию осложнений. Увеличение частоты ВТ не должно рассматриваться как самоцель, однако интенсификация применения данного метода лечения сопряжена с совершенствованием в клинике всех направлений лечебно-диагностического процесса и улучшением исходов инсульта.

Ключевые слова: инсульт, внутривенный тромболизис, реперфузионная терапия, терапевтическое окно, стафилокиназа

Для цитирования: Кулеш А.А., Демин Д.А. Внутривенный тромболизис при ишемическом инсульте: 10 правил для практического невролога. *Медицинский совет*. 2022;16(21):175–183. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-175-183>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: 10 rules for the practical neurologist

Aleksey A. Kulesh^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>, aleksey.kulesh@gmail.com

Dmitry A. Demin², <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>, demin2404@mail.ru

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, 414011, Russia

Abstract

Intravenous thrombolysis (IT) with recombinant tissue plasminogen activator has remained the main method of reperfusion therapy in ischaemic stroke for a quarter of a century. The main trends in the use of IT in recent years are the expansion of the therapeutic window using additional methods of neuroimaging, reducing the number of contraindications and introduction into clinical practice of bolus forms of drugs. Providing IT to the largest number of patients should be considered a major challenge for the primary vascular department. This article presents 10 clinical rules for extending IT in stroke while ensuring its efficacy and safety: 1) conduct IT in suspected stroke; 2) conduct IT in patients over 80 (and even 90) years of age; 3) conduct IT in minor but disabling stroke; 4) conduct IT in minor vertebrobasilar stroke and central acute vestibular syndrome; 5) perform IT in cases of large artery occlusion; 6) perform IT in suspected lacunar stroke and chronic neuroimaging changes (lacunas, white matter hyperintensity, atrophy); 7) reduce door-to-needle time, use thrombolytics with bolus administration; 8) use neuroimaging options (CT perfusion, MR perfusion, MR DWI/FLAIR) to expand the therapeutic window; 9) ensure the safety of IT; 10) be prepared for complications. Increasing the frequency of IT should not be seen as a goal, but intensifying the use of this method of treatment is associated with the improvement of all areas of the diagnostic and treatment process in the clinic and the improvement of stroke outcomes.

Keywords: stroke, intravenous thrombolysis, reperfusion therapy, therapeutic window, staphylokinase

For citation: Kulesh A.A., Demin D.A. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: 10 rules for the practical neurologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):175–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-175-183>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Внутривенный тромболитизис (ВТ) рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) на протяжении четверти века остается основным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте (ИИ) [1]. Несмотря на то что в рутинную клиническую практику постепенно входят другие методы реперфузии и реканализации, в числе которых механическая тромбэктомия (МТ) [2, 3], экстренное стентирование [4] и каротидная эндартерэктомия [5], ВТ продолжает активно применяться как самостоятельно, так и в сочетании с данными методами. Несомненно, ВТ является наиболее доступной реперфузионной методикой, реализация которой требует минимального оснащения и возможна в рамках телемедицинских технологий [6]. Упрощение проведения ВТ в последние годы связано с введением в рутинную практику болюсных форм тромболитических препаратов [7, 8]. Проведение ВТ наибольшему числу пациентов должно рассматриваться в качестве одной из основных задач первичного сосудистого отделения. В региональных сосудистых центрах ВТ является первым этапом реперфузионной терапии. В данной статье в виде 10 правил представлено мнение авторов о том, как увеличить частоту проведения ВТ в рутинной клинической практике.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Опубликованные в 2021 г. рекомендации по ВТ Европейского общества инсульта позволяют судить о последних достижениях в области реперфузионной терапии инсульта и потенциальных возможностях их практического применения. Однако непосредственное внедрение этих подходов в ежедневную работу должно проводиться осторожно, по мере накопления опыта ВТ в конкретной клинике [9] (*таблица*).

Далее представлены 10 клинических правил, которые, на наш взгляд, позволят расширить проведение ВТ при инсульте, обеспечив при этом его эффективность и безопасность.

1. Проводить ВТ при подозрении на имитатор инсульта. У 15–25% пациентов, обратившихся в стационар с подозрением на инсульт, имеет место его «маска». В условиях приемного отделения далеко не всегда возможно исключить инсульт или ТИА, даже при проведении МРТ, КТ-ангиографии и КТ-перфузии [10]. Основными имитаторами инсульта выступают эпилепсия, мигрень, периферическое головокружение, транзиторная глобальная амнезия, синдром задней обратимой энцефалопатии, дисметаболические синдромы, мононевропатии и функциональное неврологическое расстройство [11].

При корректной постановке диагноза у 1,8–3,5% пациентов, получивших ВТ по поводу подозрения на ИИ, в итоге окажется имитатор инсульта. При этом частота симптомной геморрагической трансформации (ГТ) составляет всего 0,4–1% [12, 13]. Подсчитано, что дополнительные 15 мин обследования нанесут вред 99 пациентам с инсультом/ТИА и позволят идентифицировать «маску» инсульта только у одного больного [11]. Поэтому с учетом безопасности ВТ при «масках» инсульта излишний диагностический поиск нецелесообразен, и при подозрении на ИИ должен быть выполнен ВТ.

Более серьезной проблемой являются «хамелеоны» инсульта – ситуации, когда из-за атипичных симптомов первичное обследование является ложноотрицательным в отношении ИИ/ТИА, в результате чего не проводится необходимое лечение, в т. ч. ВТ. К «хамелеонам» относятся изменение психического статуса, головокружение, псевдопериферические парезы, экстрапирамидные нарушения и головная боль [11, 14]. Показано, что правильно поставленный диагноз позволил бы каждому четвертому пациенту с «хамелеоном» инсульта получить ВТ [15]. Таким образом, как и в случае с имитаторами инсульта, при наличии высоких клинических подозрений в отношении сосудистой причины симптомов безопаснее провести тромболитическую терапию. При сомнениях в диагнозе также можно выполнить короткий протокол МРТ (DWI, FLAIR, T2* +/- TOF), после чего провести ВТ.

2. Проводить ВТ пациентам старше 80 (и даже 90) лет.

Несмотря на то что во многих исследованиях доказана эффективность и безопасностью ВТ у пациентов старческого возраста, в рутинной практике сохраняются опасения в отношении целесообразности реперфузионной терапии в этой возрастной группе из-за риска симптомной ГТ. Известно, что отношение шансов достижения результата модифицированной шкалы Рэнкин (mRS) 0–1 балл при проведении ВТ пациентам старше 80 лет составляет 1,56, тогда как в возрастной группе ≤ 80 лет – 1,25 (без достоверных различий) [16]. При этом риск развития внутримозгового кровоизлияния (ВМК) у пациентов старше 80 лет не превышает такового для более молодых больных [17]. Более того, проведение ВТ относительно безопасно с точки зрения развития симптомной ГТ и у пациентов старше 90 лет (частота 6,1%) [18]. Именно поэтому проведение ВТ рекомендуется пациентам старше 80 лет, поступившим в первые 4,5 ч от развития симптомов инсульта [9], и возраст как таковой не должен служить поводом для отказа от ВТ (*рис. 1*).

Пациентка 91 года, ранее себя полностью обслуживающая (mRS 1 балл), доставлена в клинику через 3 ч от дебюта симптомов. При поступлении отмечалась тяжелая моторносенсорная афазия и правосторонняя

- **Таблица.** Основные рекомендации Европейского общества инсульта 2021 г. по проведению внутривенного тромболитика
- **Table.** Main European Stroke Organization 2021 guidelines on intravenous thrombolysis

Ситуация	Внутривенный тромболитик показан?
Позднее терапевтическое окно	
4,5–9 ч терапевтическое окно (неизвестное время), только нативная КТ	Нет
4,5–9 ч терапевтическое окно (неизвестное время), оценка перфузионного несоответствия при помощи КТ или МРТ ¹ , МТ не показана или не планируется	Да
Инсульт при пробуждении (неизвестное время), время последнего контакта более 4,5 ч, наличие DWI/FLAIR несоответствия, МТ не показана или не планируется	Да
Инсульт при пробуждении (неизвестное время), время от середины сна менее 9 ч, наличие КТ- или МРТ-несоответствия ¹ , МТ не показана или не планируется	Да
4,5 ч терапевтическое окно	
Старше 80 лет	Да
Полиморбидность, синдром старческой астении, функциональные нарушения до инсульта	Да
Малый инвалидизирующий инсульт	Да
Малый неинвалидизирующий инсульт без окклюзии крупной артерии	Нет
Малый неинвалидизирующий ² инсульт с окклюзией крупной артерии	Да
Быстрый регресс симптомов, но сохраняется инвалидизирующий дефицит	Да
Тяжелый инсульт (NIHSS > 25)	Да
Тяжелый инсульт, ранние признаки ишемии > 1/3 бассейна средней мозговой артерии или ASPECTS < 7	Индивидуально
Гликемия > 22 ммоль/л	Да
Число тромбоцитов неизвестно, нет оснований ожидать тромбоцитопении	Начать до получения результата
Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе	Индивидуально ³
Более 10 церебральных микрокровоизлияний по данным ранее проведенной МРТ	Нет; проведение МРТ не нужно
Невыраженная гиперинтенсивность белого вещества	Да
Выраженная гиперинтенсивность белого вещества	Да
Неразорвавшаяся аневризма церебральных артерий	Да
Ишемический инсульт в последние 3 мес.	Индивидуально ⁴
Судороги в дебюте, нет подозрения на «маску» инсульта и черепно-мозговую травму	Да
Изолированная цервикальная диссекция	Да
Инфаркт миокарда с подъемом ST (>6 ч) в течение 7 дней	Нет
Инфаркт миокарда без подъема ST в последние 3 мес.	Да
Подтвержденный или предполагаемый инфекционный эндокардит	Нет

Примечания.

¹ Автоматизированная оценка несоответствия:

– Объем ядра инфаркта (rCBF < 30% (КТ-перфузия) или ADC < 620 mm²/s (DWI) < 70 ml)

– Отношение объема зоны критической гипоперфузии (Tmax > 6 с (перфузионная КТ или МРТ) к объему ядра > 1,2)

– Объем зоны несоответствия > 10 мл.

² Изолированная легкая афазия (пациент может осмысленно общаться), изолированный парез лицевой мускулатуры, легкая корковая слабость в кисти (особенно недоминантная: NIHSS = 0), легкий гемипарез, гемигипестезия, их сочетание и легкая гемитаксия (пациент способен передвигаться).

³ Внутривенный тромболитик возможен при значительной давности кровоизлияния, его травматическом характере, САК с выключенной аневризмой, медикаментозном внутричерепном кровоизлиянии.

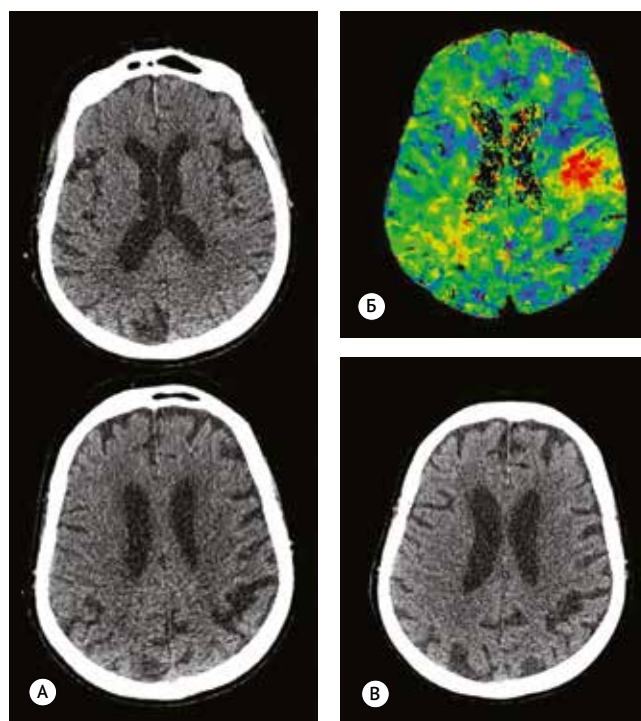
⁴ Внутривенный тромболитик возможен после малого инфаркта, >1 мес., при хорошем восстановлении.

гемиплегия (NIHSS 17 баллов). По данным нативной КТ головного мозга острых изменений не выявлено – ASPECTS 10 баллов (рис. 1А). КТ-перфузионное исследование позволило визуализировать зону пенумбры в бассейне левой средней мозговой артерии (рис. 1Б, карта T_{max}). По результатам КТ-ангиографии крупные артерии проходимы, таким образом, тромбэктомия не была показана. Выполнен внутривенный тромболитик алтеплазой в дозе 0,9 мг/кг с положительным эффектом в виде улучшения речи и нарастания силы в правых конечностях до 4 баллов по MRC. На контрольной КТ (рис. 1В) очаг инфаркта не визуализирован. В ходе обследования выявлена фибрилляция предсердий, инициирован прием антикоагулянтной терапии.

3. Проводить ВТ при малом, но инвалидизирующем инсульте. Понятие «малый инсульт» имеет большое практическое значение, т. к. с ним связано решение вопроса о проведении ВТ, МТ, а также назначении двойной анти-тромбоцитарной терапии. Около половины случаев ИИ изначально представлены малым неврологическим дефицитом (обычно определяется как NIHSS < 5), однако каждый третий пациент при этом имеет плохой функциональный исход или умирает [19, 20], поэтому целесообразно выделять малый инвалидизирующий и неинвалидизирующий дефицит. Общепринятого определения малого инвалидизирующего инсульта не существует. Согласно дефиниции, использованной в исследовании PRISMS, инвалидизирующий дефицит при его сохранении не позволит пациенту справиться с бытовыми задачами или вернуться к работе [21]. Таким образом, квалификация симптомов у каждого пациента должна

● **Рисунок 1.** Пример внутривенного тромболитика у пациентов октогенариев

● **Figure 1.** Example of intravenous thrombolysis in octogenarians



выполняться индивидуально, с учетом его профессии (если пациент работает) и уровня повседневной активности (если находится на пенсии).

В метаанализе J. Emberson et al. показано, что пропорциональная польза от ВТ не различается в зависимости от выраженности неврологического дефицита [22]. Проведение ВТ пациентам с NIHSS ≤ 5 баллов безопасно и сопряжено с развитием симптомного ВМК лишь в 1,8% случаев [23]. Однако при малом неинвалидирующем инсульте без окклюзии крупной артерии проведение ВТ нецелесообразно по причине отсутствия пользы и повышения риска кровоизлияния [21]. Кроме того, ВТ, как правило, нецелесообразен у пациентов с минимальным дефицитом (NIHSS 0 и 1 балл) [24]. При принятии решения о непроведении ВТ при малом инсульте целесообразно назначение двойной антитромбоцитарной терапии [9].

4. Проводить ВТ при малом вертебробазилярном инсульте и центральном остром вестибулярном синдроме. Использование шкалы NIHSS, предназначенной в первую очередь для каротидного инсульта, недооценивает тяжесть неврологического дефицита у пациентов с вертебробазилярным инсультом (ВБИ): 71% пациентов с ВБИ имеют результат NIHSS ≤ 4 балла и 15% из этих больных характеризуются неблагоприятным функциональным исходом. Подходящий для идентификации пациентов с потенциально неблагоприятным функциональным исходом инсульта порог NIHSS при ВБИ составляет 2 балла, что в два раза ниже, чем при каротидном инсульте [25]. Поэтому результат NIHSS не должен использоваться в качестве решающего критерия при принятии решения о ВТ у пациентов с ВБИ, и термин «малый инсульт» не подходит для данной категории пациентов. Одним из способов решения проблемы недооценки тяжести ВБИ является использование шкалы eNIHSS (expanded NIHSS), в которой модифицированы три пункта: горизонтальные движения глаз (1 балл за нистагм и/или синдром Горнера), поражение черепных нервов (3 балла за парез мягкого неба или девиацию языка) и атаксия в конечностях (1 балл за неустойчивость в позе Ромберга, 2 балла за туловищную атаксию или ретро- или латеропульсию) [26].

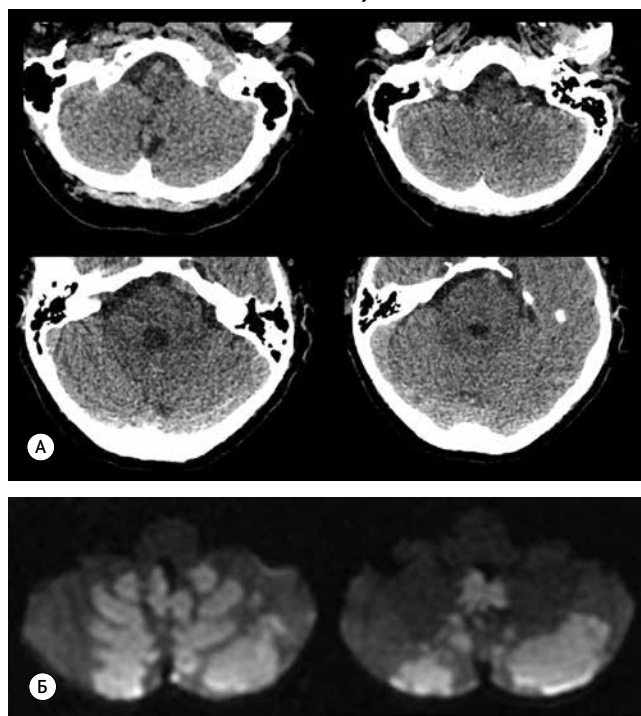
Мы считаем, что при ВБИ всегда стоит склоняться к проведению ВТ, т. к., с одной стороны, велик риск прогрессирования инсульта [27], с другой – ВТ при ВБИ сопряжен с двукратно меньшим риском симптомной ГТ в сравнении с каротидным инсультом при одинаковом функциональном исходе [28] и частоте раннего неврологического ухудшения [29].

Наибольшие трудности в клинической практике вызывает наличие у пациента изолированного головокружения. Для определения диагностической и лечебной тактики первоначально важно уже в приемном отделении дифференцировать периферический (как правило, вследствие вестибулярного неврита) и центральный (как правило, вследствие инсульта) острый вестибулярный синдром. С этой целью целесообразно использовать диагностический алгоритм HINTS+ (нистагм, косая девиация, импульсный тест поворота головы, слух) или STANDING (нистагм,

импульсный тест поворота головы, атаксия) [30]. Решение о проведении ВТ у пациентов с центральным острым вестибулярным синдромом может основываться на наличии тяжелых вестибулярных симптомов, грубой туловищной атаксии, стеноза или окклюзии ассоциированной артерии, а также гипоперфузии по данным КТП (рис. 2) [31].

Пациентка 61 года, имеющая в анамнезе артериальную гипертензию и мигрень, поступила в клинику через 2 ч от начала симптомов – интенсивная пульсирующая цефалгия в затылочной и правой височной областях, головокружение, тошнота и рвота. При объективном осмотре отмечался горизонтальный взор-индуцированный нистагм и выраженная туловищная атаксия (женщина не могла стоять и ходить без опоры). Результат по шкале NIHSS – 0 баллов. Нативная КТ без острых изменений (рис. 2А). Принято решение не проводить внутривенный тромболизис и назначить антитромбоцитарную терапию. В течение последующих суток у пациентки сохранялось выраженное головокружение, головная боль и атаксия, появилась дисметрия в левых конечностях. На МРТ через сутки визуализированы инфаркты в бассейнах обеих задних нижних мозжечковых артерий (рис. 2Б, DWI). В течение 5 дней симптомы разрешились, что мы связываем с уникальным паттерном инфаркта – в результате особенности анатомии в виде отхождения задних нижних мозжечковых артерий от одной позвоночной развилось симметричное поражение мозжечка, обеспечившее быстрое восстановление вестибулярного тонуса. В процессе обследования выявлена фибрилляция предсердий, назначен пероральный антикоагулянт.

● **Рисунок 2.** Пример принятия ошибочного решения в вопросе необходимости внутривенного тромболизиса
● **Figure 2.** Example of making an erroneous decision about the need for intravenous thrombolysis



5. Проводить ВТ при окклюзии крупной артерии.

Усредненная частота полной или частичной реканализации при ВТ составляет 33% и зависит от локализации тромба: 52% – при дистальной окклюзии средней мозговой артерии, 35% – при проксимальной окклюзии средней мозговой артерии, 13% – при окклюзии внутренней сонной или базилярной артерии [32]. Известно, что наличие симптома гипертензии средней мозговой артерии на первоначальной КТ является предиктором плохого исхода после ВТ, однако не повышает риск развития симптомной ГТ [33]. Несомненно, что по возможности ВТ при проксимальной окклюзии крупных артерий должен дополняться МТ. Пациенты с неврологическим улучшением в течение 2 ч после ВТ и реканализацией артерии характеризуются наиболее высокими шансами достижения функциональной независимости. Однако даже без достижения реканализации наличие неврологического улучшения остается предиктором функционального восстановления [34], поэтому отсутствие возможности эндоваскулярного лечения не должно служить поводом для отказа от ВТ при наличии окклюзии крупной артерии.

Метаанализ исследований MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT PRIME и REVASCAT показал, что комбинация «ВТ с МТ» (терапия моста, или “bridging-therapy”) позволяет расширить терапевтическое окно реперфузионной терапии до 6 ч [35]. Метаанализ данных 7 191 пациента показал, что в сравнении с первичной МТ терапия моста ассоциирована с лучшим функциональным исходом, более низкой смертностью и более высокой частотой реканализации без повышения риска геморрагических осложнений [36], что подчеркивает нецелесообразность отказа от ВТ при планировании МТ в большинстве ситуаций. В недавно опубликованных РКИ SWIFT DIRECT [37] и DIRECT-SAFE [38] не было доказано, что МТ в качестве единственного метода не уступает этапной реперфузионной терапии. Ранее в рекомендациях по острому инсульту АНА/ASA 2019 было указано, что пациенты, которым показан ВТ, должны его получить, даже если планируется МТ (класс Ia) [39]. В соответствии с рекомендациями ESO-2022, если пациенту показана и МТ, и ВТ, оба метода должны быть применены как можно раньше. При этом МТ не должна препятствовать инициации ВТ, тогда как ВТ не должен задерживать МТ [40].

6. Проводить ВТ при подозрении на лакунарный инсульт и наличии хронических изменений при нейровизуализации (лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, атрофия). Существует устойчивое мнение, что при лакунарном инсульте ВТ малоэффективен. При этом клинической особенностью лакунарного инсульта является развитие раннего ухудшения неврологического статуса у 37% пациентов [41]. Лакунарный инсульт чаще проявляется одним из пяти лакунарных синдромов: гемипареза с гемипарезом, изолированная гемипарезия, изолированный гемипарез, синдром «дизартрия – неловкая кисть» и атактический гемипарез [42], ни один из которых, однако, не может служить надежным критерием данного патогенетического подтипа. У 9 из 10 пациентов

лакунарный инсульт обусловлен церебральной микроангиопатией, однако в каждом десятом случае заболевание связано с другими механизмами, ведущий из которых – интракраниальный атеросклероз [41]. На основании данных регистра SITS показано, что ВТ при лакунарном инсульте ассоциирован с лучшим функциональным исходом по сравнению с его непроведением и меньшим числом симптомных ГТ по сравнению с нелакунарным инсультом [43]. Поэтому даже если лакунарный инсульт верифицирован при поступлении при помощи МРТ, это не должно препятствовать проведению ВТ.

Наличие хронических сосудистых изменений головного мозга нередко служит поводом для непроведения ВТ из-за потенциального риска геморрагических осложнений. Известно, что наличие старых инфарктов повышает вероятность симптомного ВМК, а шанс достижения отличного функционального исхода снижается при выраженной гиперинтенсивности белого вещества (лейкоареоз), атрофии и старых инфарктов. Однако ни один из нейровизуализационных маркеров не модифицирует эффект ВТ [44]. Наличие данных признаков не должно служить причиной отказа от ВТ, но обуславливает необходимость более тщательного мониторинга и контроля АД.

7. Сокращать время «от двери до иглы», использовать тромболитические препараты с болюсной формой введения. Задержка проведения ВТ на каждые 20 мин сопряжена с увеличением показателя NNT (The Number Needed to Treat) на 1 [45], тогда как снижение времени «от двери до иглы» на 15 мин сопровождается значительным уменьшением длительности госпитализации и госпитальной летальности [46]. Именно поэтому время «от двери до иглы» является первостепенным параметром, на который следует обратить внимание при улучшении качества оказания медицинской помощи пациентам с ИИ. Известно, что внедрение системы менеджмента качества при ИИ позволяет не только снизить время «от двери до иглы» практически в два раза, но и сократить длительность госпитализации, увеличить оборот койки, улучшить краткосрочный и долгосрочный исход заболевания, а также уменьшить частоту ГТ и госпитальную летальность [47]. Так, внедрение системы менеджмента качества в неврологическом отделении ГАУЗ ПК ГKB №4 позволило за период с 2014 по 2021 г. повысить долю пациентов, которым проведен ВТ, с 1,6 до 19,6% и снизить частоту симптомных ГТ < 1%.

Основные стратегии снижения времени «от двери до иглы» включают: предоповещение стационара; внедрение внутрибольничного клинического протокола реперфузионной терапии; внутрибольничную логистику; прямую транспортировку пациента на КТ/МРТ; выполнение остальных диагностических мероприятий (рентгенография легких, электрокардиография, ультразвуковые исследования) у кровати пациента в ПИТ/БРИТ; использование болюсных тромболитиков; интерпретацию результатов нейро- и ангиовизуализации прямо в кабинете КТ/МРТ; отказ от ожидания результатов анализа крови на количество тромбоцитов и МНО при отсутствии анамнестических/клинических подозрений на коагулопатию.

8. Использовать возможности нейровизуализации (КТ-перфузия, МР-перфузия, МРТ DWI/FLAIR) для расширения терапевтического окна. ВТ является время-зависимой методикой: шансы на достижение благоприятного функционального исхода повышаются в 1,75 раза для первых 3 ч ИИ, в 1,25 раза для интервала 3–4,5 ч, тогда как после 4,5 ч польза от лечения нивелируется. Данная пропорциональная времени польза не зависит от возраста и тяжести инсульта [22]. Терапевтическое окно для проведения ВТ в большинстве стран, включая Россию, ограничено 4,5 ч. Однако у 20–25% пациентов время развития симптомов неизвестно (ночной инсульт или афазия при поступлении) [48]. В последние 10 лет

Основываясь на отборе пациентов на ВТ с помощью МРТ- или КТ-перфузии, исследование EXTEND также показало лучшие функциональные результаты у пациентов, получавших алтеплазу, в случае «ночного» ИИ, а также в терапевтическом окне 4,5–9 ч [51]. Метаанализ индивидуальных данных пациентов В. Campbell et al. в 2019 г. показал, что у пациентов с неизвестным временем развития инсульта или временном окне 4,5–9 ч от его дебюта, имеющих перфузионное несоответствие, ВТ алтеплазой позволяет достичь лучшего функционального исхода по сравнению со стандартной терапией [49]. В клинических рекомендациях по ВТ при ИИ ESO 2021 г. указано, что пациентам с ИИ с известным временем развития симптомов, которое находится в диапазоне от 4,5 до 9 ч, рекомендуется проведение ВТ при наличии данных КТ- или МРТ-оценки перфузионного несоответствия, если не показана и не планируется МТ [9]. Проведение ВТ в расширенном терапевтическом окне все больше входит в рутинную клиническую практику в разных странах. Так, в недавнем исследовании, проведенном на базе университетского сосудистого центра в Германии, показано, что проведение ВТ при неизвестном времени развития инсульта под контролем КТ и МРТ безопасно; при этом использование КТ связано с меньшей потерей времени [52]. Таким образом, расширение терапевтического окна ВТ на основании КТ- и/или МРТ-оценки жизнеспособности ткани головного мозга представляется ближайшей перспективой, в т. ч. в нашей стране.

9. Обеспечить безопасность ВТ. rtPA повышает риск развития ГТ как вследствие тромболитического, так и нетромболитического действия [1]. Согласно классификации ECASS, ГТ может быть представлена геморрагическими инфарктами 1-го и 2-го типа, а также паренхиматозным кровоизлиянием 1-го и 2-го типа. С практической точки зрения принципиально важно выделять симптомную ГТ, которая сопровождается неврологическим ухудшением или приводит к смерти пациента, и бессимптомную ГТ [53]. Частота развития паренхиматозных гематом при ВТ составляет в среднем 6% [54], хотя анализ рутинной клинической практики демонстрирует значительно более низкий показатель (около 1%) [55].

Для снижения риска ГТ после ВТ необходимо учитывать и по возможности контролировать факторы риска, к которым относятся пожилой возраст, тяжесть инсульта, гипергликемия, артериальная гипертензия, тромбоцитопения, низкий результат по шкале ASPECTS, наличие инфаркта на первоначальной КТ и его размер, гиперинтенсивность белого вещества, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность, прием антитромбоцитарных препаратов и др. [54]. С практической точки зрения наиболее важен контроль АД до, во время и после ВТ. В соответствии с рекомендациями ESO 2021 г., пациентам с ИИ, которым показан ВТ (в т. ч. в сочетании с МТ), рекомендуется поддержание АД < 185/110 мм рт. ст. до болюса и < 180/105 мм рт. ст. после болюса, а также в течение 24 ч после инфузии алтеплазы. При этом снижение систолического АД до 130–140 мм рт. ст. в течение первых 72 ч заболевания не рекомендуется [56].

10. Быть готовым к развитию осложнений. При возникновении симптомного ВМК в течение 24 ч после ВТ необходимо прекратить введение тромболитика, оценить лабораторные показатели (общий анализ крови, МНО, АЧТВ, фибриноген, совместимость), незамедлительно выполнить КТ головного мозга, ввести криопреципитат (10 ЕД в виде инфузии в течение 10–30 мин; ввести дополнительную дозу при уровне фибриногена < 1,5 г/л), ввести транексамовую кислоту в дозе 1 000 мг в виде инфузии в течение 10 мин или аминокапроновую кислоту 4–5 г в виде инфузии в течение 1 ч, затем 1 г в час до контроля кровотечения; получить консультацию нейрохирурга для решения вопроса по оперативному лечению [39].

Другим возможным осложнением ВТ является ангиоэдема, которая развивается у 0,4–5,1% и обычно прояв-

ляется оролингвальным отеком, но может привести к обструкции верхних дыхательных путей и анафилактическому шоку. К основным факторам риска ангиоэдемы относятся женский пол и прием ингибиторов АПФ до инсульта [57, 58]. При возникновении ангионевротического отека необходимо прекратить введение тромболитика; обеспечить проходимость дыхательных путей; решить вопрос о необходимости эндотрахеальной интубации; ввести метилпреднизолон в дозе 125 мг, дифенгидрамин 50 мг, ранитидин 50 мг или фамотидин 20 мг; при дальнейшем прогрессировании отека ввести адреналин (0,1%) 0,3 мл подкожно [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение современных диагностических алгоритмов и опора на данные актуальных исследований может позволить увеличить число процедур ВТ в условиях острого ИИ. При этом интенсификация применения данного метода, как известно, сопряжена с совершенствованием всех направлений лечебно-диагностического процесса. Несомненным трендом в проведении ВТ в наши дни является персонализированный подход к терапии. Понимание особенностей патогенеза и течения заболевания позволяет обоснованно принимать решение о введении тромболитических препаратов в конкретной клинической ситуации.

В итоге клиническая ниша тромболиза простирается от малого инсульта до случаев окклюзии крупной артерии с тяжелыми симптомами. Конечно, в последней ситуации ВТ должен выступать лишь первым этапом реперфузионной терапии с незамедлительным эндоваскулярным лечением. Важной практической задачей при проведении ВТ является укорочение времени «от двери до иглы». В этом отношении несомненным преимуществом обладают болюсные формы тромболитиков, из которых в России разрешена неиммуногенная стафилокиназа. Несмотря на относительную безопасность ВТ, его проведение изредка чревато развитием ГТ или ангиоэдемы. Учет и коррекция факторов риска, а также незамедлительные меры в ответ на развитие осложнения позволяют минимизировать негативные эффекты терапии.

Поступила / Received 12.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 31.08.2022
Принята в печать / Accepted 02.09.2022

Список литературы / References

- Pan Y., Shi G. Silver Jubilee of Stroke Thrombolysis With Alteplase: Evolution of the Therapeutic Window. *Front Neurol.* 2021;12:593887. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.593887>.
- Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018;378(8):708–718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>.
- Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuiya P. et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018;378(1):11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>.
- Grigoryan M., Haussen D.C., Hassan A.E., Lima A., Grossberg J., Rebello L.C. et al. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusions: Large Multicenter Series and Systematic Review. *Cerebrovasc Dis.* 2016;41(5–6):306–312. <https://doi.org/10.1159/000444069>.
- Brinster C.J., Sternbergh W.C. 3rd. Safety of urgent carotid endarterectomy following thrombolysis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2020;61(2):149–158. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.20.11179-0>.
- Barkova T.V., Alashev A.M., Belkin A.A., Prazdnichkova E.V., Beltsova L.L. The efficacy and safety of telethrombolysis in a newly opened stroke unit. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2018;118(12–2):70–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812270>.
- Campbell B.C.V., Mitchell P.J., Churilov L., Yassi N., Kleinig T.J., Dowling R.J. et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018;378(17):1573–1582. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716405>.
- Gusev E.I., Martynov M.Y., Nikonov A.A., Shamalov N.A., Semenov M.P., Gerasimets E.A. et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4–5 h after symptom

- onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):721–728. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6).
9. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis G.M., Fonseca A.C., Padiglioni C. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):I–LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>.
 10. El-Wahsh S, Dunkerton S, Ang T, Winters H.S., Delcourt C. Current perspectives on neuroimaging techniques used to identify stroke mimics in clinical practice. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(5):517–531. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1911650>.
 11. Moulin S., Leys D. Stroke mimics and chameleons. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(1):54–59. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000620>.
 12. Zinkstok S.M., Engelter S.T., Gensicke H., Lyrer P.A., Ringleb P.A., Artto V. et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44(4):1080–1084. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000126>.
 13. Ali-Ahmed F., Federspiel J.J., Liang L., Xu H., Sevilis T., Hernandez A.F. et al. Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Stroke Mimics. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(8):e005609. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005609>.
 14. Демин Д.А., Белопасов В.В., Асфандиярова Е.В., Журавлева Е.Н., Минтулаев И.С., Николаева Е.В. «Инсульты-хамелеоны». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4):72–80. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904172>.
 15. Demin D.A., Belopasov V.V., Asfandiariyeva E.V., Zhuravleva E.N., Mintulaev I.S., Nikolaeva E.V. «Stroke chameleons». *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(4):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904172>.
 16. Richoz B., Hugli O., Dami F., Carron P.N., Faouzi M., Michel P. Acute stroke chameleons in a university hospital: risk factors, circumstances, and outcomes. *Neurology.* 2015;85(6):505–511. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001830>.
 17. Lees K.R., Emberson J., Blackwell L., Bluhmki E., Davis S.M., Donnan G.A. et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke.* 2016;47(9):2373–2379. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013644>.
 18. Wang X., Robinson T.G., Lee T.H., Li Q., Arima H., Bath P.M. et al. Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke: Secondary Analysis of the ENCHANTED Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(11):1328–1335. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2286>.
 19. Arora R., Salamon E., Katz J.M., Cox M., Saver J.L., Bhatt D.L. et al. Use and Outcomes of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients ≥90 Years of Age. *Stroke.* 2016;47(9):2347–2354. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012241>.
 20. Fischer U., Baumgartner A., Arnold M., Nedeltchev K., Gralla J., De Marchis G.M. et al. What is a minor stroke? *Stroke.* 2010;41(4):661–666. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.572883>.
 21. Khatri P., Conaway M.R., Johnston K.C. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(2):560–562. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.593897>.
 22. Khatri P., Kleindorfer D.O., Devlin T., Sawyer R.N.Jr., Starr M., Mejilla J. et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(2):156–166. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8496>.
 23. Emberson J., Lees K.R., Lyden P., Blackwell L., Albers G., Bluhmki E. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384(9958):1929–1935. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5).
 24. Romano J.G., Smith E.E., Liang L., Gardener H., Camp S., Shuey L. et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol.* 2015;72(4):423–431. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4354>.
 25. Sykora M., Krebs S., Simader F., Gattlinger T., Greisenegger S., Ferrari J. et al. Intravenous thrombolysis in stroke with admission NIHSS score 0 or 1. *Int J Stroke.* 2022;17(1):109–119. <https://doi.org/10.1177/1747493021991969>.
 26. Inoa V., Aron A.W., Staff I., Fortunato G., Sansing L.H. Lower NIH stroke scale scores are required to accurately predict a good prognosis in posterior circulation stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(4):251–255. <https://doi.org/10.1159/000358869>.
 27. Olivato S., Nizzoli S., Cavazzuti M., Casoni F., Nichelli P.F., Zini A. e-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health Stroke Scale Weighted for Anterior and Posterior Circulation Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(12):2953–2957. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.011>.
 28. Koh S., Lee S.E., Jung W.S., Choi J.W., Lee J.S., Hong J.M., Lee S.J. Predictors of Early Neurological Deterioration in Stroke Due to Vertebrobasilar Occlusion. *Front Neurol.* 2021;12:696042. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.696042>.
 29. Keselman B., Gdovinová Z., Jatuzis D., Melo T.P.E., Vilionskis A., Cavallo R. et al. Safety and Outcomes of Intravenous Thrombolysis in Posterior Versus Anterior Circulation Stroke: Results From the Safe Implementation of Treatments in Stroke Registry and Meta-Analysis. *Stroke.* 2020;51(3):876–882. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027071>.
 30. Cui Y., Meng W.H., Chen H.S. Early neurological deterioration after intravenous thrombolysis of anterior vs posterior circulation stroke: a secondary analysis of INTRECIS. *Sci Rep.* 2022;12(1):3163. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07095-6>.
 31. Кулеш А.А., Демин Д.А., Гусева А.Л., Виноградов О.И., Парфенов В.А. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. *Российский неврологический журнал.* 2021;4(4):50–59. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59>.
 32. Kulesh A.A., Dyomin D.A., Guseva A.L., Vinogradov O.I., Parfyonov V.A. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Russian Neurological Journal.* 2021;4(4):50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59>.
 33. Machner B., Choi J.H., Neumann A., Trillenber P., Helmchen C. What guides decision-making on intravenous thrombolysis in acute vestibular syndrome and suspected ischemic stroke in the posterior circulation? *J Neurol.* 2021;268(1):249–264. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10134-9>.
 34. Seners P., Turc G., Maier B., Mas J.L., Oppenheim C., Baron J.C. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2016;47(9):2409–2412. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014181>.
 35. Sun H., Liu Y., Gong P., Zhang S., Zhou F., Zhou J. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2020;141(3):193–201. <https://doi.org/10.1111/ane.13177>.
 36. Kharitonova T.V., Melo T.P., Andersen G., Egidio J.A., Castillo J., Wahlgren N. Importance of cerebral artery recanalization in patients with stroke with and without neurological improvement after intravenous thrombolysis. *Stroke.* 2013;44(9):2513–2518. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000048>.
 37. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723–1731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X).
 38. Wang Y., Wu X., Zhu C., Mossa-Basha M., Malhotra A. Bridging Thrombolysis Achieved Better Outcomes Than Direct Thrombectomy After Large Vessel Occlusion: An Updated Meta-Analysis. *Stroke.* 2021;52(1):356–365. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031477>.
 39. Fischer U., Kaesmacher J., Strbian D., Eker O., Cognard C., Plattner P.S. et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400(10346):104–115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00537-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00537-2).
 40. Mitchell P.J., Yan B., Churilov L., Dowling R.J., Bush S.J., Bivard A. et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4-5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400(10346):116–125. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00564-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00564-5).
 41. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12):e344–e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
 42. Turc G., Tsivgoulis G., Audebert H.J., Boogaarts H., Bhogal P., De Marchis G.M. et al. European Stroke Organisation – European Guidelines for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *Eur Stroke J.* 2022;7(1):I–XXVI. <https://doi.org/10.1177/23969873221076968>.
 43. Regenhardt R.W., Das A.S., Ohtomo R., Lo E.H., Ayata C., Guro M.E. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(8):2079–2097. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.006>.
 44. Giacomozzi S., Caso V., Agnelli G., Acciarresi M., Alberti A., Venti M. Lacunar stroke syndromes as predictors of lacunar and non-lacunar infarcts on neuroimaging: a hospital-based study. *Intern Emerg Med.* 2020;15(3):429–436. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02193-2>.
 45. Matushevicius M., Paciaroni M., Caso V., Bottai M., Khurana D., de Bastos M. et al. Outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute lacunar stroke: An observational study based on SITS international registry and a meta-analysis. *Int J Stroke.* 2019;14(9):878–886. <https://doi.org/10.1177/1747493019840947>.
 46. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):485–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00012-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00012-5).
 47. Meretoja A., Keshtkaran M., Saver J.L., Tatlisumak T., Parsons M.W., Kaste M. et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke.* 2014;45(4):1053–1058. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002910>.
 48. Fonarow G.C., Zhao X., Smith E.E., Saver J.L., Reeves M.J., Bhatt D.L. et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA.* 2014;311(16):1632–1640. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3203>.
 49. Kamal N., Jeerakathil T., Stang J., Liu M., Rogers E., Smith E.E. et al. Provincial Door-to-Needle Improvement Initiative Results in Improved Patient Outcomes Across an Entire Population. *Stroke.* 2020;51(8):2339–2346. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029734>.

48. Rimmele D.L., Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option – an update. *Front Neurol.* 2014;5:35. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00035>.
49. Campbell B.C.V., Ma H., Ringleb P.A., Parsons M.W., Churilov L., Bendszus M. et al. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2019;394(10193):139–147. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31053-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31053-0).
50. Thomalla G., Simonsen C.Z., Boutitie F., Andersen G., Berthezene Y., Cheng B. et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;379(7):611–622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>.
51. Ma H., Campbell B.C.V., Parsons M.W., Churilov L., Levi C.R., Hsu C. et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1795–1803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>.
52. Macha K., Hoelter P., Siedler G., Knott M., Schwab S., Doerfler A. et al. Multimodal CT or MRI for IV thrombolysis in ischemic stroke with unknown time of onset. *Neurology.* 2020;95(22):e2954–e2964. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011059>.
53. Yaghi S., Willey J.Z., Cucchiara B., Goldstein J.N., Gonzales N.R., Khatiri P. et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017;48(12):e343–e361. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000152>.
54. Charbonnier G., Bonnet L., Biondi A., Moulin T. Intracranial Bleeding After Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2021;11:629920. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.629920>.
55. Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Golosova Yu.A., Shestakov V.V. The experience of using thrombolysis in patients with acute disturbances of cerebral circulation: efficacy, safety, predictors of outcome and hemorrhagic transformation. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2018;118(7):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181187118>.
56. Sandset E.C., Anderson C.S., Bath P.M., Christensen H., Fischer U., Gasecki D. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J.* 2021;6(2):XLVIII–LXXXIX. <https://doi.org/10.1177/23969873211012133>.
57. Fröhlich K., Macha K., Gerner S.T., Bobinger T., Schmidt M., Dörfler A. et al. Angioedema in Stroke Patients With Thrombolysis. *Stroke.* 2019;50(7):1682–1687. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025260>.
58. Vigneron C., Lécluse A., Ronzière T., Bouillet L., Boccon-Gibod I., Gayet S. et al. Angioedema associated with thrombolysis for ischemic stroke: analysis of a case-control study. *J Intern Med.* 2019;286(6):702–710. <https://doi.org/10.1111/joim.12962>.

Информация об авторах:

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петropавловская, д. 26; aleksey.kulesh@gmail.com

Демин Дмитрий Алексеевич, врач-невролог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4; demin2404@mail.ru

Information about the authors:

Alexey A. Kulesh, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; aleksey.kulesh@gmail.com

Dmitry A. Demin, Neurologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, 414011, Russia; demin2404@mail.ru