

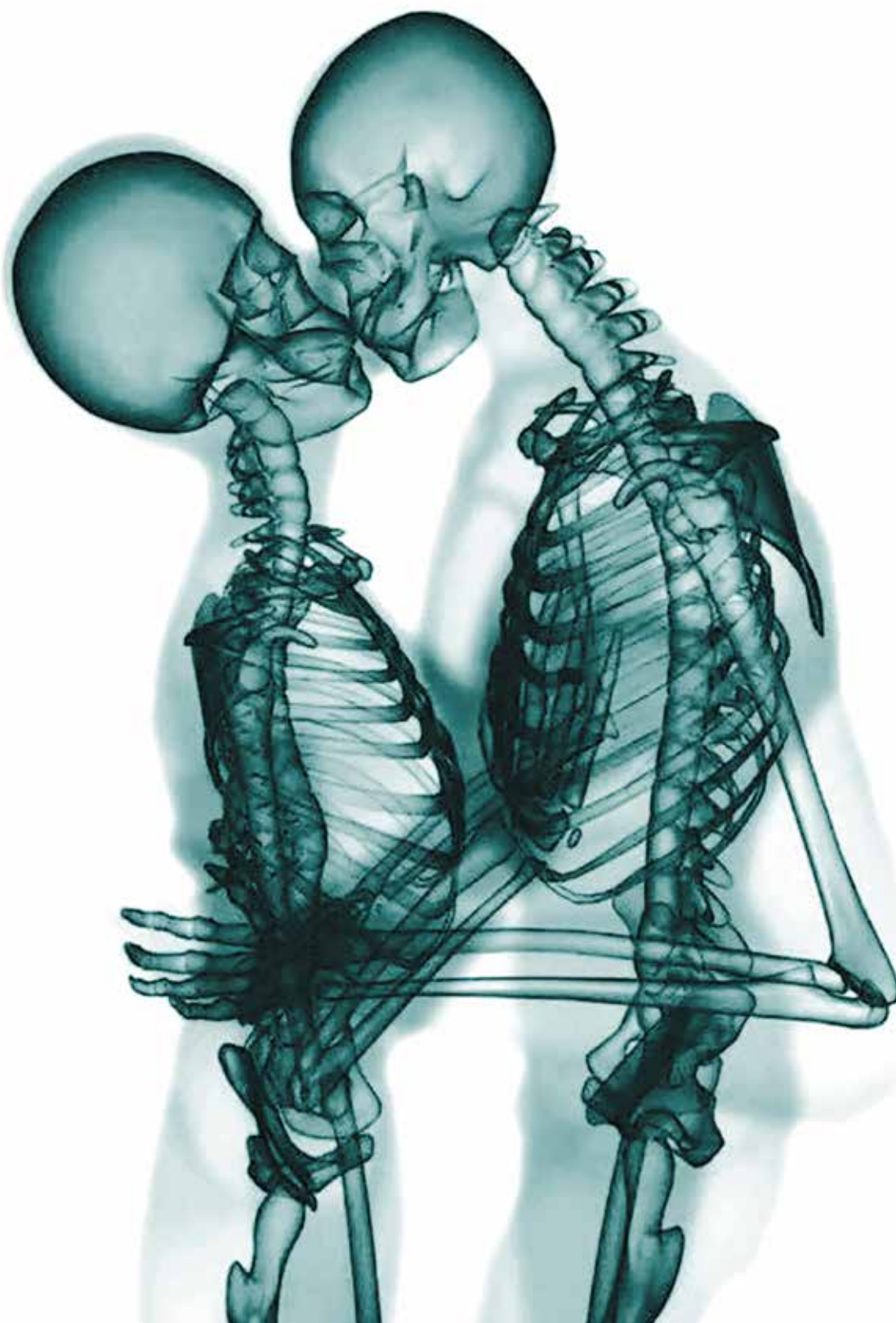


ISSN 2079-701X (Print)  
ISSN 2658-5790 (Online)

# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 3

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 марта 2023 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

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 аудитории 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	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	30.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2023
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



**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 March 31 2023.  
The circulation is 40,000 copies. Free market price.  
The circulation is certified by the Bureau  
of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2023

**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>	28.02.2023
№2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
№3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
№7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
№8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
№9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.05.2023
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
№11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
№13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
№14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
№15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
№16	Cardiology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.09.2023
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
№18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
№19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
№20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
№22	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2023
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023



## Главный редактор журнала:

**Ишмухаметов Айдар Айратович**, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 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 Герацци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

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

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

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

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

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

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

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

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

**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*)

**Еровиченков А.А.**, д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

**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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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 Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 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. Vladimirov (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 Vandeplass**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

**A.A. Erovinchenko**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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

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

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

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

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

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

**V.P. 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) (*Oncology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**A.I. 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

### Цереброваскулярные заболевания

- Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В.,  
Шубина К.М., Антушева М.С., Кузнецова Р.Н.,  
Серебрякова М.К., Петухова О.В.  
Участие иммунного ответа в патогенезе  
ишемического инсульта ..... 8

#### Путилина М.В.

- Иерархия патогенетических механизмов  
хронической недостаточности мозгового  
кровообращения и терапевтических стратегий  
нейропротекции ..... 17

#### Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Крапивин С.

- Опыт применения неиммунотенной стафилокиназы  
для внутривенного тромболитика при ишемическом  
инсульте: анализ данных госпитального регистра. . 24

### Когнитивные расстройства

#### Новикова М.С., Захаров В.В.

- Влияние нелекарственных методов лечения  
на качество жизни пациентов с недементными  
сосудистыми когнитивными нарушениями ..... 30

#### Житкова Ю.В.

- Обоснованная терапия додементных когнитивных  
нарушений блокаторами кальциевых каналов ..... 38

### Терапия боли

#### Путилина М.В., Шабалина Н.И.

- Результаты наблюдательной программы  
«НОСТАЛЬГИЯ» (НОВые Стратегии Терапии  
АЛГических синдромов нижней части спины  
у пациентов с постковидным синдромом) ..... 44

#### Герцог А.А., Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Резе А.Г., Заугольников Т.В., Самохина Е.О.

- Влияние преморбидных психосоциальных  
стрессоров на клинические характеристики  
хронических локализованных болевых  
синдромов (обсервационное исследование) ..... 52

### Головная боль и головокружение

#### Табеева Г.Р.

- Головные боли, ассоциированные с COVID-19. .... 61

#### Головачева В.А.

- Лечение хронической мигрени и инсомнии  
с помощью когнитивно-поведенческой терапии. .... 68

#### Есин Р.Г., Хайбуллина Д.Х., Есин О.Р.

- Головокружение – эффективный подход  
к лечению и профилактике. .... 78

### Нервно-психические расстройства

#### Пизова Н.В.

- Бессонница: определение, распространенность,  
риски для здоровья и подходы к терапии. .... 85

#### Васильева А.В.

- Посттравматическое стрессовое расстройство –  
от травматического невроза к МКБ-11:  
особенности диагностики и подбора терапии. .... 94

#### Петелин Д.С., Сорокина О.Ю., Трошина Д.В., Сигиневич Ю.А., Ефимочкина С.М., Волель Б.А.

- Тревожные расстройства в общемедицинской  
практике – клиническая картина, диагностика,  
оптимизированные подходы к терапии ..... 110

#### Горбачев Н.А., Полуэктов М.Г.

- Возможности применения препаратов  
мелатонина при расстройствах сна ..... 120

### Ревматология

#### Чичасова Н.В., Лиля А.М.

- Гликозаминогликан-пептидный комплекс:  
данные о механизме действия  
и эффективности при остеоартрите. .... 127

#### Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.

- Преимущества золедроновой кислоты  
в терапии остеопороза в реальной  
клинической практике. .... 136

#### Башкова И.Б., Бусалаева Е.И.

- Сложности в лечении первичного  
остеоартрита ..... 147

#### Светлова М.С.

- Оценка эффективности кеторолака  
для наружного применения в комплексном  
лечении остеоартрита коленных суставов. .... 156

### Практика

#### Шишкова В.Н.

- Простые и эффективные решения в коррекции  
тревоги и стресса ..... 161

## Content

### Cerebrovascular diseases

**Vorobyev S.V., Yanishevskiy S.N., Kudriavtsev I.V., Shubina K.M., Antusheva M.S., Kuznetsova R.N., Serebriakova M.K., Petukhova O.V.**

Involvement immune response in the pathogenesis of ischemic stroke ..... 8

**Putilina M.V.**

Hierarchy of pathogenetic mechanisms of chronic cerebrovascular insufficiency and therapeutic strategies for neuroprotection. .... 17

**Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Krapivin S.**

Experience with non-immunogenic staphylokinase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. .... 24

### Cognitive Disorders

**Novikova M.S., Zakharov V.V.**

The impact of non-drug treatments on the quality of life of patients with non-dementia vascular cognitive impairment. .... 30

**Zhitkova Yu.V.**

Substantiated therapy of pre-dementia cognitive impairment with calcium-channel blockers. .... 38

### Pain therapy

**Putilina M.V., Shabalina N.I.**

Results of the observational program "NOSTALGIA" (new strategies for the treatment of algic syndromes in the lower back in patients with post-COVID syndrome). .... 44

**Gertsog A.A., Vorob'eva O.V., Morozova T.E., Reze A.G., Zaugolnikova T.V., Samokhina E.O.**

Influence of premorbid psychosocial stressors on chronic localized pain syndromes clinical characteristics (observational study). .... 52

### Headache and dizziness

**Tabeeva G.R.**

Headaches associated with COVID-19 ..... 61

**Golovacheva V.A.**

Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy ..... 68

**Esin R.G., Khaibullina D.Kh., Esin O.R.**

Dizziness: efficient approach to treatment and prevention ..... 78

### Neuropsychiatric disorders

**Pizova N.V.**

Insomnia: definition, prevalence, health risks and therapy approaches. .... 85

**Vasileva A.V.**

Post-traumatic stress disorder – from traumatic neurosis to ICD-11: features of diagnosis and selection of therapy ..... 94

**Petelin D.S., Sorokina O.Yu., Troshina D.V., Siginevich Yu.A., Efimochkina S.M., Volel B.A.**

Anxiety disorders in general medical practice – clinical picture, diagnosis, optimized approaches to therapy. .... 110

**Gorbachev N.A., Poluektov M.G.**

The use of melatonin preparations in sleep disorders. .... 120

### Rheumatology

**Chichasova N.V., Lila A.M.**

Glycosaminoglycan-peptide complex: data on the mechanism of action and efficacy in osteoarthritis ..... 127

**Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Zavodovskii B.V.**

Advantages of zoledronic acid in the therapy of osteoporosis in real clinical practice. .... 136

**Bashkova I.B., Busalaeva E.I.**

Difficulties in the treatment of primary osteoarthritis ..... 147

**Svetlova M.S.**

Evaluation of the effectiveness of ketorolac for external use in the complex treatment of osteoarthritis of the knee joints. .... 156

### Practice

**Shishkova V.N.**

Simple and effective solutions in the correction of anxiety and stress ..... 161



# Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта

С.В. Воробьев<sup>1,2</sup>, sergiognezdo@yandex.ru, С.Н. Янишевский<sup>1,3</sup>, И.В. Кудрявцев<sup>1,4,5</sup>, К.М. Шубина<sup>6</sup>, М.С. Антушева<sup>1</sup>, Р.Н. Кузнецова<sup>5,7</sup>, М.К. Серебрякова<sup>4</sup>, О.В. Петухова<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>4</sup> Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

<sup>5</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>6</sup> Городская Покровская больница; 199106, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 85

<sup>7</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14

<sup>8</sup> Городская больница № 40; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9

## Резюме

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих проблем современной клинической медицины, что обусловлено их значительным распространением в человеческой популяции и крайне негативным влиянием, оказываемым на организм пациента. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют говорить о многовекторном характере патогенеза ишемического повреждения головного мозга. В рамках каскада развивающихся патохимических и патофизиологических процессов существенная роль в формировании ишемического инсульта принадлежит воспалительной реакции, протекающей посредством ответа иммунной системы на ишемию мозговой ткани. Одним из мест его реализации является стенка сосуда, находящегося в зоне ишемии, где при помощи белков клеточной адгезии происходит привлечение моноцитов и нейтрофилов. Значительную роль играет активация комплемента, осуществляемая в основном за счет С3 компонента или при инициализации маннозного пути. Непосредственно в очаге ишемии огромная роль принадлежит активации микроглии и астроцитов. При этом необходимо отметить, что в процессе активации как микроглии, так и астроциты способны приобретать провоспалительный или противовоспалительный фенотип. Превалирование провоспалительного варианта способствует пролонгированному повреждению ткани головного мозга, в то время как преобладание противовоспалительного фенотипа оказывает протективный эффект. Большую роль играет нарушение функции гематоэнцефалического барьера, что обеспечивает дополнительный приток лейкоцитов к месту ишемии. Кроме того, отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов, проникающие через поврежденный барьер, также имеют существенное значение в организации и динамике иммуновоспалительного ответа. Наиболее изучено действие Th1 и Th2 клеток, гамма-дельта Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров, а также регуляторных Т-лимфоцитов. Рассматривается роль В-лимфоцитов в формировании очага инсульта.

**Ключевые слова:** инсульт, иммунный ответ, микроглия, астроциты, ишемия, гематоэнцефалический барьер, Т-лимфоциты, цитокины

**Для цитирования:** Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В., Шубина К.М., Антушева М.С., Кузнецова Р.Н., Серебрякова М.К., Петухова О.В. Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта. *Медицинский совет.* 2023;17(3):8–16. <https://doi.org/10.21518/ms2023-024>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Involvement immune response in the pathogenesis of ischemic stroke

Sergey V. Vorobyev<sup>1,2</sup>, sergiognezdo@yandex.ru, Stanislav N. Yanishevskiy<sup>1,3</sup>, Igor V. Kudriavtsev<sup>1,4,5</sup>, Kristina M. Shubina<sup>6</sup>, Maria S. Antusheva<sup>1</sup>, Raisa N. Kuznetsova<sup>5,7</sup>, Maria K. Serebriakova<sup>4</sup>, Olga V. Petukhova<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

<sup>2</sup> St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

<sup>3</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

<sup>4</sup> Institute of Experimental Medicine; 12, Academician Pavlova St., St Petersburg, 197376, Russia

<sup>5</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

<sup>6</sup> City Pokrovskaya Hospital; 85, Bolshoy Prospekt of Vasilievsky Island, St Petersburg, 199106, Russia

<sup>7</sup> Saint-Petersburg Pasteur Institute; 14, Mira St., St Petersburg, 197101, Russia

<sup>8</sup> City Hospital No. 40; 9, Borisov St., Sestroretsk, St Petersburg, 197706, Russia



**Abstract**

Acute disorders of cerebral circulation are one of the leading problems of modern clinical medicine, due to their significant spread in the human population and the extremely negative impact exerted on the patient's body. Currently available data allow us to talk about the multi-vector nature of the pathogenesis of ischemic brain damage. Within the framework of the cascade of developing pathochemical and pathophysiological processes, an essential role in the formation of ischemic stroke belongs to the inflammatory reaction occurring through the immune system's response to cerebral tissue ischemia. One of the places of its implementation is the vessel wall located in the ischemic zone, where monocytes and neutrophils are attracted with the help of cell adhesion proteins. Complement activation plays a significant role, carried out mainly due to the C3 component or during the initialization of the mannose pathway. Activation of microglia and astrocytes plays a huge role directly in the focus of ischemia. It should be noted that in the process of activation, both microglia and astrocytes are able to acquire a pro-inflammatory or anti-inflammatory phenotype. The prevalence of the pro-inflammatory variant contributes to prolonged damage to brain tissue, while the predominance of the anti-inflammatory phenotype has a protective effect. An important role is played by a violation of the function of the blood-brain barrier, which provides an additional influx of leukocytes to the site of ischemia. In addition, individual subpopulations of T-lymphocytes penetrating through the damaged barrier also play a significant role in the organization and dynamics of the immuno-inflammatory response. The action of Th1 and Th2 cells, gamma-delta T lymphocytes, natural killer cells, as well as regulatory T lymphocytes has been most studied. The role of B-lymphocytes in the formation of a stroke focus is considered.

**Keywords:** stroke, immune response, microglia, astrocytes, ischemia, blood-brain barrier, T-lymphocytes, cytokines

**For citation:** Vorobyev S.V., Yanishevskiy S.N., Kudriavtsev I.V., Shubina K.M., Antusheva M.S., Kuznetsova R.N., Serebriakova M.K., Petukhova O.V. Involvement immune response in the pathogenesis of ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-024>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время острые нарушения мозгового кровообращения остаются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Пристальное внимание к ним со стороны медицинской общественности обусловлено с одной стороны широким распространением, а с другой – существенным негативным влиянием, оказываемым на организм человека. Так, в России среднее количество инсультов превышает 3 случая на 1000 человек населения. При этом их общее количество достигает 500 тыс. пациентов ежегодно. Кроме того, как причина смерти острая церебральная патология стабильно занимает 2-е место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, составляя более 30% от общего количества в ургентном периоде [1–3]. Подобные показатели регистрируются и в других странах. Например, в США ежегодно инсультом поражаются более 795 тыс. человек. При этом в качестве причины смерти они выступают в 1 случае из 18 среди всех летальных исходов. В среднем каждые 40 секунд у одного американца развивается инсульт. На лечение и последующую реабилитацию выделяются огромные финансовые средства, составляющие одну из основных статей расхода здравоохранения [4–6]. На этом фоне к 2050 г. ожидается удвоение количества случаев инсульта [7]. Одним из основных звеньев патогенеза ишемического инсульта является развитие воспалительной реакции, формирующегося при ишемическом повреждении вещества головного мозга и реализуемом в значительной степени благодаря действию иммунной системы. При этом наблюдается активация как врожденного, за счет активации микроглии, так и адаптивного, на фоне действия лимфоцитов, иммунитета, что обеспечивает комплексный ответ иммунной системы в рамках каскада биохимических реакций, отмечающихся в поврежденном мозге при инсультах.

**УЧАСТИЕ АКТИВИРОВАННЫХ НЕЙТРОФИЛОВ И СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА В ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ**

Накопленные за последнее время данные позволяют говорить, что на фоне инсульта формируется весьма сложное взаимодействие нервной и иммунной систем, которое в значительной степени определяет клинический исход заболевания [8]. Необходимо отметить, что реакция иммунной системы наблюдается во всех периодах инсульта. Одним из мест развития воспалительной реакции является стенка сосуда в зоне ишемии. На фоне изменения кровотока локально на поверхности эндотелиоцитов наблюдается секреция молекул клеточной адгезии, в частности Р-селектина. Данный белок способен связываться с лейкоцитами, тем самым привлекая их к месту повреждения [9]. Дополнительное влияние оказывает система свертывания крови, также способствующая привлечению моноцитов и нейтрофилов в участки повреждения за счет увеличения экспрессии молекул адгезии [10]. При этом в периферической крови пациентов отмечается увеличение уровня гиперактивированных нейтрофилов, способных к формированию внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs, от англ. *neutrophil extracellular traps*). Так, A. Datsi и et al. обнаружили повышенное образование NETs в извлеченных тромбах у пациентов с инсультами [11]. A. Genchi et al. установили повышенное содержание NETs в церебральных тромбах кардиоэмболической этиологии [12]. Неконтролируемое и чрезмерное образование NETs в микроциркуляторном русле может способствовать патологическим тромботическим нарушениям, окклюзии сосудов, активации тромбоцитов, причем именно активированные нейтрофилы NETs обеспечивают «каркас» для тромбоцитов и эритроцитов, а также для молекул, относящихся к каскаду свертывания крови [13]. Также существенную роль в формировании воспалительной реакции

в месте поврежденного сосуда играет система комплемента, представляющая собой один из компонентов врожденного гуморального иммунитета. Его активация возможна по 3 путям: через C1 компонент (классический путь), C3 компонент (альтернативный путь) или маннозный путь, реализуемый через белок лектин. При этом проведенными исследованиями было показано, что наибольшее значение в развитии воспаления и дополнительного повреждения ткани головного мозга наблюдается при активации C3 компонента комплемента, а также на фоне инициализации маннозного пути. Подтверждением этого является уменьшение объема повреждения головного мозга и улучшение функциональных исходов, выявленное в эксперименте на модели инсульта у мышей с нокаутом гена C3, а также у мышей с дефицитом лектина [14, 15]. Наоборот, активация этого комплекса приводит к нарушению функционирования структур гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и привлечению лейкоцитов в ишемизированные ткани головного мозга [16].

### РОЛЬ МИКРОГЛИИ И АСТРОЦИТОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Другим очагом развития воспалительной реакции является непосредственно ишемизированная ткань головного мозга. Одним из инициальных этапов на уровне поврежденных клеток при ишемическом инсульте является высвобождение поврежденными клетками так называемых молекулярных сигналов опасности, передающих информацию тревоги на возникшие нарушения [17]. В литературе они известны как связанные с повреждением молекулярные структуры (Damage-associated molecular patterns – DAMPs), или алармины. В дальнейшем они распознаются иммунными клетками, несущими соответствующие рецепторы (например, toll-подобными), что в свою очередь способствует активации ряда внутриклеточных сигнальных путей [18, 19]. Это приводит к запуску иммуновоспалительных реакций, реализуемых как посредством высвобождения медиаторов воспаления (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  и т. д.) при активации микроглии и астроцитов, так и за счет рекрутирования лейкоцитов через поврежденный при ишемии ГЭБ [20]. Нужно отметить, что toll-подобные рецепторы экспрессируются на различных клетках головного мозга, таких как микроглия, астроциты, нейроны, играя весьма важную роль в реализации воспалительной реакции. После воздействия определенных молекулярных структур, таких как DAMP, они инициируют каскад воспалительных реакций, регулирующихся активностью микроглии и астроцитов [21, 22]. Активация микроглии, выполняющая среди прочего функции иммунологического контроля в пределах центральной нервной системы (ЦНС), наблюдается в течение ближайших часов после повреждения головного мозга. Именно под действием факторов, секретируемых клетками микроглии, происходят изменения профиля экспрессии адгезионных молекул клеток эндотелия сосудов, а также изменения в работе ГЭБ в целом [23]. При этом первоначально данный подтип глиальных клеток накапливается в зоне полутени, а затем

достигает ядра ишемии [24]. Подобные изменения были обнаружены не только патоморфологически, но и при помощи позитронно-эмиссионной томографии с применением [11C]-PK11195, являющегося лигандом транслокационного белка TSPO, представленного наиболее широко в клетках микроглии [25, 26].

Вслед за притоком к месту повреждения элементов активированной микроглии и под действием секретируемых ими провоспалительных факторов изменяются функции клеток эндотелия сосудов, что способствует привлечению циркулирующих в крови клеток в очаг воспаления. Помимо циркулирующих моноцитов, различные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, дендритные клетки и нейтрофилы также попадают в ткани головного мозга, где выполняют различные функции, связанные с нейровоспалительными и ранозаживляющими каскадами реакций [27]. Более того, за счет секреции цитокинов и хемокинов происходит обмен сигналами между резидентными клетками нервной ткани и мигрирующими из кровотока лейкоцитами. Именно баланс между про- и противовоспалительными факторами в конечном итоге определяет эффективность восстановления тканей мозга после снижения активности воспаления в зоне ишемии. Понимание этих механизмов в перспективе позволит с новых позиций подойти к терапии пациентов с инсультами, а также минимизировать ущерб от воспалительной реакции. Необходимо отметить, что в процессе активации микроглии способна приобретать либо M1, либо M2 фенотипы, имеющие принципиально разное значение в организации воспалительного ответа [28]. Фенотип M1 обладает провоспалительной активностью, способствуя экспрессии IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 и TNF $\alpha$ , а также хемокинов CXCL9 и CXCL10, которые также активируют и привлекают в очаг воспаления Th1 и Th17 клетки, на фоне чего реализуется усиление воспалительного ответа [29]. В то же время активация M2 фенотипа характеризуется увеличением содержания IL-4, IL-10, IL-13 и ряда трофических факторов, таких как VEGF и BDNF, что приводит к уменьшению интенсивности воспалительного ответа, обеспечивает рост аксонов и ангиогенез. Кроме того, M2 клетки способствуют активации и привлечению в очаг воспаления Th2 и Treg лимфоцитов за счет секреции IL-4 и хемокинов CCL17, CCL22 и CCL24 [30]. Именно данными свойствами можно объяснить тот факт, что при внесении в культуру клеток микроглии фенотипа M1 наблюдается усиление гибели нейронов, тогда как фенотип M2 обладает нейропротективным действием [31]. Кроме того, взаимодействие между клетками M1 и Th1/Th17 способствует иммунному ответу после инсульта и повреждению тканей головного мозга, в то время как взаимодействие между клетками M2 и Th2/Treg играет противовоспалительную роль и обеспечивает эффективное восстановление нервной ткани [32].

Были получены сведения, которые указывают на возможное участие воспаления в формировании когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Так, в одном из исследований, включавшем 243 пациента с ишемическими инсультами, установлено,

что повышение в сыворотке крови IL-8 достоверно коррелировало с нарушениями высших корковых функций, наблюдающимися через 3–4 мес. после перенесенного заболевания. При этом по прошествии  $3,6 \pm 0,8$  лет установлена взаимосвязь между повышенным содержанием IL-12 и дальнейшим прогрессированием когнитивной дисфункции [33]. Существуют данные, которые говорят о возможном влиянии воспалительного процесса при ишемическом инсульте на последующую атрофию вещества головного мозга и формирование деменции [34]. Также в этом определенную роль могут играть В-лимфоциты, активация которых способствует нарушению синаптической передачи в гиппокампе и ухудшению когнитивных функций [35].

Достаточно важное значение в формировании воспалительного ответа играют астроциты. Они могут активироваться при ишемическом повреждении головного мозга через toll-подобные рецепторы или в присутствии цитокинов. При этом реакция астроцитов, называемая астроглиозом, способствует ограничению поврежденной ткани с образованием вокруг нее морфофункционального барьера, препятствующего дальнейшему увеличению зоны инфаркта мозга [36]. Кроме того, астроциты играют важную роль в обеспечении метаболизма нейронов, поддерживая их нейрогенез и выживание в условиях гипоксии за счет выделения ряда трофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор, глиальный нейротрофический фактор, инсулиноподобный фактор роста-1 и других [37, 38]. В то же время установлено, что в результате активации возможна поляризация астроцитов по 2 ключевым фенотипам – A1 и A2. A2 фенотип, формирующийся под воздействием противовоспалительных факторов, играет протективную роль в ишемизированной ткани головного мозга. Фенотип A1, индуцированный под воздействием провоспалительных факторов, обеспечивает экспрессию нечувствительной к кальцию индуцируемой синтазы азота (iNOS), участвующей в окислительном стрессе и повреждении клеток [39].

### МЕСТО ОТДЕЛЬНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНСУЛЬТА

На сегодняшний день получен ряд данных, говорящих о значительной роли отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов в развитии инсульта и формировании неврологических нарушений. В обычных условиях лимфоциты не способны проникать в паренхиму головного мозга. Однако по мере прогрессирования нарушения проницаемости ГЭБ за счет синтеза провоспалительных факторов наблюдается их миграция через структуры барьера. Так, при ишемическом инсульте уровень Р-селектина и Е-селектина, регулирующих миграцию лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления, на клетках эндотелия сосудов микроциркуляторного русла повышается в ответ на цитокины, секретируемые микроглией [40]. Преобладающий гликопротеиновый лиганд Р-селектина 1 (PSGL-1) постоянно экспрессируется всеми субпопуляциями Т-клеток, тогда как другой лиганд Р-селектина TIM-1 (от англ. *T cell*

*immunoglobulin and mucin domain 1*) представлен на поверхности Th1 и Th17, но не Th2 и Treg, что, по-видимому, позволяет этим провоспалительным субпопуляциям Th первыми проникать в очаг воспаления [41]. В свою очередь лиганды Е-селектина CD43 и CD44 облегчают связывание Т-клеток различных популяций с поверхности эндотелия сосудов при воспалении [42]. Т-лимфоциты появляются в составе нервной ткани уже через сут. после инсульта, а максимальный уровень CD3+ клеток регистрируется на 3–5-е сут. после острого ишемического повреждения [43, 44], и повышенное содержание этих клеток сохраняется как минимум на протяжении 28 дней после экспериментального инсульта [45]. Кроме того, клинические наблюдения у пациентов с ишемическим инсультом указывают на то, что на 140-й день после инсульта пораженные ткани головного мозга были интенсивно инфильтрированы активированными Т-клетками, что свидетельствует о длительном Т-клеточном ответе у человека [46].

Длительное время считалось, что баланс между Th1 и Th2 клетками играет важную роль в регуляции воспалительного ответа и может быть тесно связан с объемом повреждения тканей головного мозга, что было подтверждено с использованием *in vivo* моделей на животных [47]. Так, Th1 клетки секретируют провоспалительные цитокины, главным из которых был IFN $\gamma$ , и хемокины, привлекавшие в очаг воспаления фагоцитирующие клетки из тканей и кровотока, стимулировавшие продукцию ими многочисленных активных форм кислорода и азота, а также формирование M1 фенотипа у клеток микроглии и моноцитов, что приводило к нарушению ГЭБ. Более того, IFN $\gamma$  увеличивал продукцию TNF $\alpha$  тканевыми макрофагами, а также совместно с IL-17A повышал секрецию астроцитами CXCL1, что обеспечивало усиление нейтрофильной инфильтрации в модели инсульта у мышей [44]. В свою очередь, Th2 клетки секретируют противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10 и IL-13, которые способствовали продукции фактора роста нервов (NGF), удалению клеточного дебриса, формированию M2 фенотипа у клеток микроглии и моноцитов, ремоделированию и восстановлению поврежденных при воспалительной реакции тканей [48].

Существенная роль в развитии тканевых повреждений при инсультах принадлежит гамма-дельта Т лимфоцитам ( $\gamma\delta$ -Т-клеткам), активация которых происходит на фоне увеличения содержания IL-23 и CCL20 или через toll-подобные рецепторы, тогда как их повреждающее воздействие на окружающие ткани опосредуется продукцией провоспалительных IL-17 и IFN $\gamma$  [43]. Активированные  $\gamma\delta$ -Т-клетки также секретируют провоспалительные IL-21, IL-22 и другие цитокины и хемокины, способствующие нарушению целостности ГЭБ, формированию нейтрофильного инфильтрата, индукции апоптоза в нейронах и клетках глии, что приводит к необратимому повреждению головного мозга [49]. Следует отметить, что  $\gamma\delta$ -Т-клетки и Th17 секретируют весьма сходный набор цитокинов, которые играют важную роль в развитии воспаления в ЦНС. Так, IL-17A способствует миграции нейтрофилов

за счет стимуляции продукции клетками глии и эндотелиальными клетками капилляров хемокина CXCL1, который является одним из важнейших хемоаттрактантов и активаторов для нейтрофилов [50]. Более того, IL-17A провоцирует нарушение целостности ГЭБ за счет продукции матричных металлопротеиназ и снижения синтеза белков окклюдина и ZO-1, формирующих плотные контакты [51]. Еще одним важнейшим эффектом IL-17A является индукция апоптоза в клетках эндотелия сосудов, нейронах и глиальных клетках посредством активации каспаз-3 и -9, а также усиления экспрессии про-апоптотических белков [52]. Применение антител, блокирующих IL-17A, в течение 3 ч после моделирования инсульта у мышей в эксперименте уменьшало размер очага поражения и улучшало неврологический исход [44]. В свою очередь IL-21 также принимал участие в формировании очага воспаления и индукции гибели клеток нервной ткани как на мышинных *in vivo* моделях, так и в образцах, полученных от пациентов с инсультами [53]. При этом IL-22 обладал выраженными протективными эффектами в экспериментальных моделях инсульта. Так, на фоне введения экзогенного IL-22 наблюдалось снижение провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , MCP-1 и TNF $\alpha$ ) как в сыворотке крови, так и в ишемизированной коре головного мозга, а также уменьшалась продукция активных форм кислорода и апоптоз нейронов у мышей [54].

В иммунных реакциях при инсульте значимую роль играют естественные клетки-киллеры (Natural killer T cells, NKT), представляющие вид цитотоксических лимфоцитов. Они способны быстро реагировать на изменение ткани мозга и потенцировать воспалительный ответ, усиливая ишемические повреждения [55]. Однако ряд исследователей продемонстрировали, что на фоне действия IFN- $\gamma$ , выделяемого NKT, улучшается выживаемость после перенесенного инсульта, вследствие снижения риска развития вторичного инфекционного поражения [56]. Цитотоксические CD8 $^{+}$  Т-лимфоциты также играют важную роль в деструкции нервной ткани при инсультах за счет своих цитолитических свойств. Эти клетки содержат в своих гранулах белки перфорины, способные полимеризовать в плоскости мембраны клетки-мишени и формировать неуправляемый ионный канал, и сериновые протеазы (гранзимы), которые проникают через образованные поры, активируют каспазы и запускают апоптоз в клетке-мишени [57]. С использованием экспериментальной модели церебральной ишемии было показано, что цитотоксические CD8 $^{+}$  Т-клетки являются первой популяцией CD3 $^{+}$  Т-клеток, которые проникают в ишемизированную ткань головного мозга уже через несколько часов после начала инсульта [58]. С применением гистологических методов было обнаружено, что перфорин-экспрессирующие клетки обнаруживались в непосредственной близости от погибающих нейронов после инсульта [59]. В литературе встречаются упоминания о регуляторных CD8 $^{+}$  Т-клетках с фенотипом CD8 $^{+}$ CD122 $^{+}$ , способных к ограничению воспалительной реакции за счет продукции противовоспалительных цитокинов, в первую очередь IL-10 [60]. Вместе с тем

отмечается, что CD8 $^{+}$  Т-клетки способны на протяжении нескольких месяцев находиться в пределах паренхимы ЦНС, составляя до 60% от всех CD3 $^{+}$  лимфоцитов, инфильтрирующих нервную ткань [46].

Регуляторные Т-лимфоциты (Tregs), в отличие от обозначенных выше субпопуляций Т-лимфоцитов, поддерживают иммунный гомеостаз, оказывая противовоспалительное действие при помощи различных механизмов [61]. Истощение пула Tregs в эксперименте приводит к повышению экспрессии провоспалительного цитокина IFN- $\gamma$  и усилению повреждения вещества головного мозга, сопровождавшемуся нарастанием неврологического дефицита [62]. Протективные эффекты Treg были связаны с продукцией противовоспалительного IL-10 [63]. Более того, клинические наблюдения показали, что IL-10 может защищать от ишемического повреждения во время острой фазы инсульта, а его низкие концентрации на протяжении 72 ч после инсульта были связаны с проявлением неврологических ухудшений у пациентов [64]. Экзогенный IL-10 в экспериментальной модели церебральной ишемии также способствовал снижению объема поражения тканей головного мозга мышей [65]. В ранней постинсультной фазе Treg подавляли функции лейкоцитов периферической крови, блокируя выработку матричной металлопротеиназы-9 нейтрофилами, что снижало проницаемость ГЭБ и предотвращало накопление эффекторных клеток в нервной ткани [60]. На более поздних стадиях, через 5–7 дней после инсульта, Treg инфильтрировали паренхиму головного мозга, предотвращали поляризацию микроглии / макрофагов в сторону M1 фенотипа, но стимулировали за счет IL-10 организацию микроглии в M2 фенотип, что способствовало запуску процессов репарации и регенерации [66]. Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) активно секретируется как Treg, так и клетками микроглии, макрофагами, нейронами и астроцитами при инсульте [67]. Этот цитокин снижает продукцию провоспалительных цитокинов клетками очага воспаления, подавляет активность клеток микроглии и лейкоцитов, мигрировавших из периферической крови, что способствует уменьшению воспаления, защите мозговой ткани от повреждения в условиях воспаления [68]. Таким образом, положительный эффект Treg и их цитокинов при инсульте может быть связан с их способностью уменьшать проникновение Т-клеток и лейкоцитов через ГЭБ, подавлять функциональную активность эффекторных Т-клеток, снижать продукцию цитокинов клетками очага воспаления, ограничивать активацию микроглии / моноцитов, а также способствовать формированию M2 клеток микроглии.

## В-ЛИМФОЦИТЫ И ИШЕМИЯ ТКАНИ МОЗГА

Также показана определенная роль при ишемическом инсульте В-лимфоцитов. Так, при ишемических повреждениях головного мозга хемокин CXCL13, отвечающий за привлечение и направленную миграцию В-лимфоцитов, может экспрессироваться эндотелиальными клетками церебральных кровеносных сосудов, что способствует



формированию в нервной ткани эктопической (третичной) лимфоидной ткани [69]. В продукции CXCL13 и привлечении В-клеток в очаги воспаления, локализованные в нервной ткани, могут принимать участие активированные клетки микроглии [70]. В рамках этих образований В-клетки способны дифференцироваться в эффекторные плазматические клетки и секретировать антитела в непосредственной близости от очага воспаления, как это было показано на примере различных патологических состояниях [71], а также на экспериментальной модели инсульта у мышей, когда CD138+ плазматические клетки обнаруживались в ишемизированных полушариях головного мозга, а В-клетки принимали участие в развитии отсроченных когнитивных нарушений на мышиной модели постинсультной деменции [35]. При этом количество В-лимфоцитов в головном мозге значительно выше у пациентов с тяжелыми постинсультными когнитивными нарушениями [72]. Также было установлено, что у мышей с блоком гена, отвечающего за нормальное созревание В-лимфоцитов, после экспериментальной окклюзии средней мозговой артерии наблюдается увеличение объемов очагов ишемического повреждения и возрастает смертность по сравнению с мышами из контрольной популяции дикого типа, не имеющей генных изменений. Данная реакция обусловлена возможностью экспрессии IL-10 определенным

типом В-лимфоцитов, на фоне чего наблюдается уменьшение проникновения нейтрофилов, Т-лимфоцитов в очаг ишемии, а также снижение активации микроглии по M1 фенотипу [73]. Такими свойствами обладают регуляторные В-клетки (Vreg), ограничивающие воспалительный очаг, на фоне чего наблюдается уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания [74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ответ на развитие острого нарушения мозгового кровообращения в головном мозге формируется каскад иммуновоспалительных реакций, оказывающий активное влияние на формирование очага ишемии и развитие неврологических нарушений. При этом необходимо отметить, что воспалительная реакция носит двойственный характер. С одной стороны, она способствует возникновению вторичных повреждений и углублению тяжести патологического процесса. С другой стороны, обеспечивает определенную изоляцию очага поражения от окружающих тканей, способствуя ангио- и нейрогенезу.



Поступила / Received 17.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.02.2023

Принята в печать / Accepted 10.02.2023

## Список литературы / References

1. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования*. 2012;8(2):424–427. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30383>.  
Starodubceva O.S., Begicheva S.V. Analysis of stroke incidence of the use of information technologies. *Fundamental Research*. 2012;8(2):424–427. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30383>.
2. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009 – 2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(5):4–10. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351>.  
Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(5):4–10. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351>.
3. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. *Инсульт: пошаговая инструкция*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 272 с. Режим доступа: <https://www.labirint.ru/books/679266/>.  
Piradov M.A., Maksimova M.Y., Domashenko M.A. *Stroke: Step-by-step instructions*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 272 p. (In Russ.) Available at: <https://www.labirint.ru/books/679266/>.
4. Hall M.J., Levant S., DeFrances C.J. Hospitalization for stroke in U.S. hospitals, 1989–2009. *NCHS Data Brief*. 2012;(95):1–8. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db95.pdf>.
5. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B. et al. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2–e220. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>.
6. Tsigoulis G., Psaltopoulou T., Wadley V.G., Alexandrov A.V., Howard G., Unverzagt F.W. et al. Adherence to a Mediterranean diet and prediction of incident stroke. *Stroke*. 2015;46(3):780–785. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007894>.
7. Howard G., Goff D.C. Population shifts and the future of stroke: forecasts of the future burden of stroke. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1268:14–20. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06665.x>.
8. Chamorro Á., Meisel A., Planas A.M., Urra X., van de Beek D., Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):401–410. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.98>.
9. De Meyer S.F., Denorme F., Langhauser F., Geuss E., Fluri F., Kleinschnitz C. Thromboinflammation in stroke brain damage. *Stroke*. 2016;47(4):1165–1172. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011238>.
10. Delvaeye M., Conway E.M. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? *Blood*. 2009;114(12):2367–2374. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-199208>.
11. Datsi A., Piotrowski L., Markou M., Köster T., Kohtz I., Lang K. et al. Stroke-derived neutrophils demonstrate higher formation potential and impaired resolution of CD66b+ driven neutrophil extracellular traps. *BMC Neurol*. 2022;22(1):186. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02707-0>.
12. Genchi A., Semeraro A., Gullotta G.S., Strambo D., Schwarz G., Bergamaschi A. et al. Cerebral thrombi of cardioembolic etiology have an increased content of neutrophil extracellular traps. *J Neurol Sci*. 2021;423:117355. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117355>.
13. Kim S.W., Lee J.K. Role of HMGB1 in the Interplay between NETosis and Thrombosis in Ischemic Stroke: A Review. *Cells*. 2020;9(8):1794. <https://doi.org/10.3390/cells9081794>.
14. Mocco J., Mack W.J., Ducruet A.F., Sosunov S.A., Sughrue M.E., Hassid B.G. et al. Complement component C3 mediates inflammatory injury following focal cerebral ischemia. *Circ Res*. 2006;99(2):209–217. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000232544.90675.42>.
15. Cervera A., Planas A.M., Justicia C., Urra X., Jensenius J.C., Torres F. et al. Genetically-defined deficiency of mannose-binding lectin is associated with protection after experimental stroke in mice and outcome in human stroke. *PLoS ONE*. 2010;5(2):e8433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008433>.
16. Anrather J., Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):661–670. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0483-x>.
17. Tabet A., Apra C., Stranahan A.M., Anikeeva P. Changes in Brain Neuroimmunity Following Injury and Disease. *Front Integr Neurosci*. 2022;16:894500. <https://doi.org/10.3389/fnint.2022.894500>.
18. Gadani S.P., Walsh J.T., Lukens J.R., Kipnis J. Dealing with danger in the CNS: the response of the immune system to injury. *Neuron*. 2015;87(1):47–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.019>.
19. Kim E., Cho S. CNS and peripheral immunity in cerebral ischemia: partition and interaction. *Exp Neurol*. 2021;335:113508. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113508>.

20. Wang Q., Tang X.N., Yenari M.A. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol.* 2007;184(1–2):53–68. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.014>.
21. Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia.* 2010;58(3):253–263. <https://doi.org/10.1002/glia.20928>.
22. Zhao S.C., Ma L.S., Chu Z.H., Xu H., Wu W.Q., Liu F. Regulation of microglial activation in stroke. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(4):445–458. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.162>.
23. Frijns C.J., Kappelle L.J. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke.* 2002;33(8):2115–2122. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000021902.33129.69>.
24. Stuckey S.M., Ong L.K., Collins-Praino L.E., Turner R.J. Neuroinflammation as a Key Driver of Secondary Neurodegeneration Following Stroke? *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):13101. <https://doi.org/10.3390/ijms222313101>.
25. Gerhard A., Schwarz J., Myers R., Wise R., Banati R.B. Evolution of microglial activation in patients after ischemic stroke: A [11C](R)-PK11195 PET study. *NeuroImage.* 2005;24(2):591–595. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.034>.
26. Мокров Г.В., Деева О.А., Яркова М.А., Гудашева Т.А., Середин С.Б. Транслокационный белок TSP0 18 кДа и его лиганды: перспективный подход к созданию новых нейропсихотропных средств. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2018;(4):3–27. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10026>.
27. Mokrov G.V., Deeva O.A., Yarkova M.A., Gudashcheva T.A., Seredenin S.B. Translocator protein TSP0 18 kDa and its ligands: a promising approach to the creation of new neuropsychotropic drug. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2018;(4):3–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10026>.
28. Selvaraj U.M., Stowe A.M. Long-term T cell responses in the brain after an ischemic stroke. *Discov Med.* 2017;24(134):323–333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893311/>.
29. Черных Е.Р., Шевела Е.Я., Морозов С.А., Останин А.А. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта. *Медицинская иммунология.* 2018;20(1):19–34. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893311/10.15789/1563-0625-2018-1-19-34>.
30. Chernykh E.R., Shevela E.Y., Morozov S.A., Ostanin A.A. Immunopathogenetic aspects of ischemic stroke. *Medical Immunology (Russia).* 2018;20(1):19–34. (In Russ.) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893311/10.15789/1563-0625-2018-1-19-34>.
31. Biswas S.K., Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol.* 2010;11(10):889–896. <https://doi.org/10.1038/ni.1937>.
32. Klebe D., McBride D., Flores J.J., Zhang J.H., Tang J. Modulating the Immune Response Towards a Neuroregenerative Peri-injury Milieu After Cerebral Hemorrhage. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015;10(4):576–586. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9613-1>.
33. Hu X., Li P., Guo Y., Wang H., Leak R.K., Chen S. et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2012;43(11):3063–3070. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.659656>.
34. Wang S., Zhang H., Xu Y. Crosstalk between microglia and T cells contributes to brain damage and recovery after ischemic stroke. *Neural Res.* 2016;38(6):495–503. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1188473>.
35. Narasimhalu K., Lee J., Leong Y.L., Ma L., De Silva D.A., Wong M.C. et al. Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline. *Int J Stroke.* 2015;10(4):513–518. <https://doi.org/10.1111/ijis.12001>.
36. Iadecola C., Buckwalter M.S., Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *J Clin Invest.* 2020;130(6):2777–2788. <https://doi.org/10.1172/JCI135530>.
37. Doyle K.P., Quach L.N., Solé M., Axtell R.C., Nguyen T.V., Soler-Llavina G.J. et al. B-lymphocyte-mediated delayed cognitive impairment following stroke. *J Neurosci.* 2015;35(5):2133–2145. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4098-14.2015>.
38. Wanner I.B., Anderson M.A., Song B., Levine J., Fernandez A., Gray-Thompson Z. et al. Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3-dependent mechanisms after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2013;33(31):12870–12886. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1211-13.2013>.
39. Quesseveur G., David D.J., Gaillard M.C., Pla P., Wu M.V., Nguyen H.T. et al. BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Transl Psychiatry.* 2013;3(4):e253. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.30>.
40. Wang X., Xuan W., Zhu Z.Y., Li Y., Zhu H., Zhu L. et al. The evolving role of neuro-immune interaction in brain repair after cerebral ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2018;24(12):1100–1114. <https://doi.org/10.1111/cns.13077>.
41. Qiu Y.M., Zhang C.L., Chen A.Q., Wang H.L., Zhou Y.F., Li Y.N., Hu B. Immune Cells in the BBB Disruption After Acute Ischemic Stroke: Targets for Immune Therapy? *Front Immunol.* 2021;12(6):78744. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678744>.
42. Ishikawa M., Cooper D., Russell J., Salter J.W., Zhang J.H., Nanda A., Granger D.N. Molecular determinants of the prothrombotic and inflammatory phenotype assumed by the postischemic cerebral microcirculation. *Stroke.* 2003;34(7):1777–17782. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000074921.17767.F2>.
43. Angiari S., Donnarumma T., Rossi B., Dusi S., Pietronigro E., Zenaro E. et al. TIM-1 glycoprotein binds the adhesion receptor P-selectin and mediates T cell trafficking during inflammation and autoimmunity. *Immunity.* 2014;40(4):542–553. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.03.004>.
44. Zarbock A., Ley K., McEver R.P., Hidalgo A. Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and signaling under flow. *Blood.* 2011;118(26):6743–6751. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-343566>.
45. Shichita T., Sugiyama Y., Ooboshi H., Sugimori H., Nakagawa R., Takada I. et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat Med.* 2009;15(8):946–950. <https://doi.org/10.1038/nm.1999>.
46. Gelderblom M., Weymar A., Bernreuther C., Velden J., Arunachalam P., Steinbach K. et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. *Blood.* 2012;120(18):3793–3802. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-412726>.
47. Vindegaard N., Muñoz-Briones C., El Ali H.H., Kristensen L.K., Rasmussen R.S., Johansen F.F., Hasseldam H. T-cells and macrophages peak weeks after experimental stroke: Spatial and temporal characteristics. *Neuropathology.* 2017;37(5):407–414. <https://doi.org/10.1111/neup.12387>.
48. Miró-Mur F., Urra X., Ruiz-Jaén F., Pedragosa J., Chamorro Á., Planas A.M. Antigen-Dependent T Cell Response to Neural Peptides After Human Ischemic Stroke. *Front Cell Neurosci.* 2020;14(206). <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00206>.
49. Gu L., Xiong X., Zhang H., Xu B., Steinberg G.K., Zhao H. Distinctive effects of T cell subsets in neuronal injury induced by cocultured splenocytes in vitro and by in vivo stroke in mice. *Stroke.* 2012;43(7):1941–1946. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.656611>.
50. Gu L., Jian Z., Stary C., Xiong X., T. Cells and Cerebral Ischemic Stroke. *Neurochem Res.* 2015;40(9):1786–1791. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1676-0>.
51. Wang L., Yao C., Chen J., Ge Y., Wang C., Wang Y. et al. γδ T Cell in Cerebral Ischemic Stroke: Characteristic, Immunity-Inflammatory Role, and Therapy. *Front Neurol.* 2022;13(842212). <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.842212>.
52. Hermann D.M., Kleinschnitz C., Gunzer M. Role of polymorphonuclear neutrophils in the reperfusion ischemic brain: insights from cell-type-specific immunodepletion and fluorescence microscopy studies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418798607. <https://doi.org/10.1177/1756286418798607>.
53. Ni P., Dong H., Wang Y., Zhou Q., Xu M., Qian Y., Sun J. IL-17A contributes to perioperative neurocognitive disorders through blood-brain barrier disruption in aged mice. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):332. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1374-3>.
54. Zhu F., Wang Q., Guo C., Wang X., Cao X., Shi Y. et al. IL-17 induces apoptosis of vascular endothelial cells: a potential mechanism for human acute coronary syndrome. *Clin Immunol.* 2011;141(2):152–160. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.07.003>.
55. Clarkson B.D., Ling C., Shi Y., Harris M.G., Rayasam A., Sun D. et al. T cell-derived interleukin (IL)-21 promotes brain injury following stroke in mice. *J Exp Med.* 2014;211(4):595–604. <https://doi.org/10.1084/jem.20131377>.
56. Dong Y., Hu C., Huang C., Gao J., Niu W., Wang D. et al. Interleukin-22 Plays a Protective Role by Regulating the JAK2-STAT3 Pathway to Improve Inflammation, Oxidative Stress, and Neuronal Apoptosis following Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:6621296. <https://doi.org/10.1155/2021/6621296>.
57. Gan Y., Liu Q., Wu W., Yin J.X., Bai X.F., Shen R. et al. Ischemic neurons recruit natural killer cells that accelerate brain infarction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(7):2704–2709. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315943111>.
58. Liu Q., Jin W.N., Liu Y., Shi K., Sun H., Zhang F. et al. Brain Ischemia Suppresses Immunity in the Periphery and Brain via Different Neurogenic Innervations. *Immunity.* 2017;46(3):474–487. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.015>.
59. Voskoboinik I., Whisstock J.C., Trapani J.A. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(6):388–400. <https://doi.org/10.1038/nri3839>.
60. Chu H.X., Kim H.A., Lee S., Moore J.P., Chan C.T., Vinh A. et al. Immune cell infiltration in malignant middle cerebral artery infarction: comparison with transient cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(3):450–459. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.217>.
61. Chaitanya G.V., Eeka P., Munker R., Alexander J.S., Babu P.P. Role of cytotoxic protease granzyme-b in neuronal degeneration during human stroke. *Brain Pathol.* 2011;21(1):16–30. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00426.x>.

60. Liesz A., Hu X., Kleinschnitz C., Offner H. Functional role of regulatory lymphocytes in stroke: facts and controversies. *Stroke*. 2015;46(5):1422–1430. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008608>.
61. Khantakova J.N., Bulygin A.S., Sennikov S.V. The Regulatory-T-Cell Memory Phenotype: What We Know. *Cells*. 2022;11(10):1687. <https://doi.org/10.3390/cells11101687>.
62. Jayaraj R.L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F.Y., Rosenberg G.A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>.
63. Liesz A., Zhou W., Na S.Y., Hämmerling G.J., Garbi N., Karcher S. et al. Boosting regulatory T cells limits neuroinflammation in permanent cortical stroke. *J Neurosci*. 2013;33(44):17350–17362. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4901-12.2013>.
64. Protti G.G., Gagliardi R.J., Forte W.C., Sprovieri S.R. Interleukin-10 may protect against progressing injury during the acute phase of ischemic stroke. *Arg Neuropsychiatr*. 2013;71(11):846–851. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130168>.
65. Ooboshi H., Ibayashi S., Shichita T., Kumai Y., Takada J., Ago T. et al. Postischemic gene transfer of interleukin-10 protects against both focal and global brain ischemia. *Circulation*. 2005;111(7):913–919. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000155622.68580.DC>.
66. Xie L., Choudhury G.R., Winters A., Yang S.H., Jin K. Cerebral regulatory T cells restrain microglia/macrophage-mediated inflammatory responses via IL-10. *Eur J Immunol*. 2015;45(1):180–191. <https://doi.org/10.1002/eji.201444823>.
67. Ramiro L., Simats A., García-Berrococo T., Montaner J. Inflammatory molecules might become both biomarkers and therapeutic targets for stroke management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418789340. <https://doi.org/10.1177/1756286418789340>.
68. Maida C.D., Norrito R.L., Daidone M., Tuttolomondo A., Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6454. <https://doi.org/10.3390/ijms21186454>.
69. Monson N.L., Ortega S.B., Ireland S.J., Meeuwissen A.J., Chen D., Plautz E.J. et al. Repetitive hypoxic preconditioning induces an immunosuppressed B cell phenotype during endogenous protection from stroke. *J Neuroinflammation*. 2014;11:22. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-22>.
70. Esen N., Rainey-Barger E.K., Huber A.K., Blakely P.K., Irani D.N. Type-I interferons suppress microglial production of the lymphoid chemokine, CXCL13. *Glia*. 2014;62(9):1452–1462. <https://doi.org/10.1002/glia.22692>.
71. Pitzalis C., Jones G.W., Bombardieri M., Jones S.A. Ectopic lymphoid-like structures in infection, cancer and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(7):447–462. <https://doi.org/10.1038/nri3700>.
72. Doyle K.P., Buckwalter M.S. Does B lymphocyte-mediated autoimmunity contribute to post-stroke dementia? *Brain Behav Immun*. 2017;64:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.009>.
73. Kim E., Cho S. CNS and peripheral immunity in cerebral ischemia: partition and interaction. *Exp Neurol*. 2021;335:113508. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113508>.
74. Seifert H.A., Vandenbark A.A., Offner H. Regulatory B cells in experimental stroke. *Immunology*. 2018;154(2):169–177. <https://doi.org/10.1111/imm.12887>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – **Воробьев С.В., Янишевский С.Н.**  
 Концепция и дизайн исследования – **Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В.**  
 Написание текста – **Воробьев С.В., Кудрявцев И.В., Шубина К.М., Антушева М.С., Кузнецова Р.Н.**  
 Сбор и обработка материала – **Шубина К.М., Воробьев С.В., Серебрякова М.К., Петухова О.В.**  
 Обзор литературы – **Шубина К.М., Петухова О.В., Серебрякова М.К.**  
 Перевод на английский язык – **Шубина К.М., Воробьев С.В.**  
 Анализ материала – **Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В., Кузнецова Р.Н.**  
 Статистическая обработка – **Шубина К.М., Антушева М.С., Петухова О.В.**  
 Редактирование – **Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В.**  
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В.**

### Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy**  
 Study concept and design – **Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy, Igor V. Kudriyatshev**  
 Text development – **Sergey V. Vorobyev, Igor V. Kudriyatshev, Kristina M. Shubina, Maria S. Antusheva, Raisa N. Kuznetsova**  
 Collection and processing of material – **Kristina M. Shubina, Sergey V. Vorobyev, Maria K. Serebriakova, Olga V. Petukhova**  
 Literature review – **Kristina M. Shubina, Olga V. Petukhova, Maria K. Serebriakova**  
 Translation into English – **Kristina M. Shubina, Sergey V. Vorobyev**  
 Material analysis – **Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy, Igor V. Kudriyatshev, Raisa N. Kuznetsova**  
 Statistical processing – **Kristina M. Shubina, Maria S. Antusheva, Olga V. Petukhova**  
 Editing – **Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy, Igor V. Kudriyatshev**  
 Approval of the final version of the article – **Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy, Igor V. Kudriyatshev**

### Информация об авторах:

**Воробьев Сергей Владимирович**, д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>; [sergiognezdo@yandex.ru](mailto:sergiognezdo@yandex.ru)  
**Янишевский Станислав Николаевич**, д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; доцент кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; [stasys71@yandex.ru](mailto:stasys71@yandex.ru)  
**Кудрявцев Игорь Владимирович**, к.биол.н., заведующий лабораторией клеточной иммунологии, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; старший научный сотрудник НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; доцент кафедры иммунологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>; [igorek1981@yandex.ru](mailto:igorek1981@yandex.ru)  
**Шубина Кристина Максимовна**, врач-невролог неврологического отделения, Городская Покровская больница; 199106, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 85; <https://orcid.org/0000-0002-7336-3860>; [krisschubina@yandex.ru](mailto:krisschubina@yandex.ru)  
**Антушева Мария Сергеевна**, студентка Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4456-0398>; [mariantusheva@gmail.com](mailto:mariantusheva@gmail.com)

**Кузнецова Раиса Николаевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры иммунологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач аллерголог-иммунолог медицинского центра, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; <https://orcid.org/0000-0003-4932-6733>; [kuznetzova.rais@yandex.ru](mailto:kuznetzova.rais@yandex.ru)

**Серебрякова Мария Константиновна**, научный сотрудник лаборатории общей иммунологии, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; <https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>; [m-serebryakova@yandex.ru](mailto:m-serebryakova@yandex.ru)

**Петухова Ольга Владимировна**, врач-невролог, Городская больница № 40; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-5918-7450>; [olya.petuchova84@mail.ru](mailto:olya.petuchova84@mail.ru)

#### *Information about the authors:*

**Sergey V. Vorobyev**, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>; [sergiognezdo@yandex.ru](mailto:sergiognezdo@yandex.ru)

**Stanislav N. Yanishevskiy**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; [stasya71@yandex.ru](mailto:stasya71@yandex.ru)

**Igor V. Kudriavtsev**, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine; 12, Academician Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; Senior Researcher Research Laboratory of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Associate Professor of the Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>; [igorek1981@yandex.ru](mailto:igorek1981@yandex.ru)

**Kristina M. Shubina**, Neurologist of the Neurological Department, City Pokrovskaya Hospital; 85, Bolshoy Prospekt of Vasilyevsky Island, Saint Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7336-3860>; [krisschubina@yandex.ru](mailto:krisschubina@yandex.ru)

**Maria S. Antusheva**, Student of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4456-0398>; [mariantusheva@gmail.com](mailto:mariantusheva@gmail.com)

**Raisa N. Kuznetsova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Immunology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Allergist-immunologist of the Medical Center, Saint-Petersburg Pasteur Institute; 14, Mira St., St Petersburg, 197101, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4932-6733>; [kuznetzova.rais@yandex.ru](mailto:kuznetzova.rais@yandex.ru)

**Maria K. Serebriakova**, Research Officer Laboratories of General Immunology, Institute of Experimental Medicine; 12, Academician Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>; [m-serebryakova@yandex.ru](mailto:m-serebryakova@yandex.ru)

**Olga V. Petukhova**, Neurologist, City Hospital No. 40; 9, Borisov St., Sestroretsk, St Petersburg, 197706, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5918-7450>; [olya.petuchova84@mail.ru](mailto:olya.petuchova84@mail.ru)



# Иерархия патогенетических механизмов хронической недостаточности мозгового кровообращения и терапевтических стратегий нейропротекции

**М.В. Путилина**, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, [profput@mail.ru](mailto:profput@mail.ru)

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

## Резюме

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) – самостоятельное заболевание со сложными этиопатогенетическими механизмами и полиморфной клинической картиной. Сложная иерархия патогенетических механизмов и клинических проявлений заставляет врача выбирать стратегию медикаментозной терапии с учетом полифункционального действия на все патогенетические механизмы. В отношении ХНМК до сих пор нет однозначных стандартов, в основном рекомендуется использование профилактических стратегий (антигипертензивных препаратов, антиагрегантов, антикоагулянтов, статинов). В то же время совокупность патологических факторов приводит к нарушению целостности системы гомеостаза и митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, атрофии коры головного мозга, нейродегенерации, пролиферации глиальных клеток. Нарушения метаболических, белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах лежат в основе последующих морфологических повреждений, являющихся фундаментом развития или манифестации того или иного симптома. Следовательно, только профилактическая или симптоматическая терапия отдельно друг от друга вряд ли будут иметь ожидаемый эффект. В связи с тем что нет единых диагностических критериев, единой патогенетической парадигмы, отсутствуют стандарты в терапии ХНМК, в последние годы активно изучаются нейропептиды. Они способны к селективному связыванию с эндогенными белками, могут образовывать структурные конформации в ответ на различные стимулы в биологической среде, что дает возможность разнообразным терапевтическим применениям пептидных ансамблей. Препараты обладают выраженными нейротрофическими, медиаторными, эффекторными и противовоспалительными свойствами, отличаются высокой эффективностью, возможностью использования в малых дозах, отсутствием побочных реакций. Перспективным препаратом этой группы является полипептид из головного мозга эмбрионов свиней, который имеет хорошую доказательную базу по эффективности и безопасности у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Для повышения эффективности терапии целесообразно нейропептиды сочетать с антиоксидантами и антигипоксантами, препаратами предшественниками холина.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, профилактическая терапия, симптоматическая терапия, нейропептиды, полипептид из головного мозга эмбрионов свиней

**Для цитирования:** Путилина М.В. Иерархия патогенетических механизмов хронической недостаточности мозгового кровообращения и терапевтических стратегий нейропротекции. *Медицинский совет*. 2023;17(3):17–23. <https://doi.org/10.21518/ms2023-042>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Hierarchy of pathogenetic mechanisms of chronic cerebrovascular insufficiency and therapeutic strategies for neuroprotection

**Marina V. Putilina**, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, [profput@mail.ru](mailto:profput@mail.ru)

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

## Abstract

Chronic cerebrovascular insufficiency (CCI) is an independent disease with complex etiopathogenetic mechanisms and a polymorphic clinical picture. The complex hierarchy of pathogenetic mechanisms and clinical manifestations forces the doctor to choose a strategy for drug therapy, taking into account the multifunctional effect on all pathogenetic mechanisms. With regard to chronic cerebrovascular insufficiency, there are still no unambiguous standards, mainly the use of preventive strategies (antihypertensive drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, statins) is recommended. At the same time, a combination of pathological factors leads to a violation of the integrity of the homeostasis system and mitochondrial and endothelial dysfunction, atrophy of the cerebral cortex, neurodegeneration, and proliferation of glial cells. Violations of metabolic, protein-synthetic processes in the vascular wall and neurons underlie subsequent morphological

damage, which is the foundation for the development or manifestation of a particular symptom. Therefore, only preventive or symptomatic therapy separately from each other is unlikely to have the expected effect. Due to the fact that there are no unified diagnostic criteria, a unified pathogenetic paradigm, there are no standards in the treatment of CNMC, neuropeptides have been actively studied in recent years. They are capable of selective binding to endogenous proteins and can form structural conformations in response to various stimuli in the biological environment, which allows for various therapeutic applications of peptide assemblies. The drugs have pronounced neurotrophic, mediator, effector and anti-inflammatory properties, are highly effective, can be used in small doses, and have no side reactions. A promising drug in this group is a polypeptide from the brain of porcine embryos<sup>6</sup> which has a good evidence base for efficacy and safety in patients with cerebrovascular diseases. To increase the effectiveness of therapy, it is advisable to combine neuropeptides with antioxidants and antihypoxants, choline precursor drugs.

**Keywords:** cerebrovascular diseases, preventive therapy, symptomatic therapy, neuropeptides, porcine brain polypeptide

**For citation:** Putilina M.V. Hierarchy of pathogenetic mechanisms of chronic cerebrovascular insufficiency and therapeutic strategies for neuroprotection. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-042>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) – самостоятельное заболевание со сложными этиопатогенетическими механизмами и полиморфной клинической картиной [1, 2]. Распространенность этого состояния по разным оценкам составляет от 50% у людей в возрасте 50–65 лет, у 25% в возрасте от 45 до 50 лет, после 65 лет отмечается резкий рост заболеваемости, встречаясь у 2/3 пациентов [1]. В 2019 г. в мире зафиксировано значительное увеличение на 36% частоты цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) среди населения в возрасте от 35 до 64 лет, из которых 19% первичные заболевания, 48% – вторичные [2, 3]. Основными факторами риска ХНМК остаются атеросклероз, васкулиты, сердечно-сосудистые факторы, артериальная гипертензия или гипотензия, церебральная гипоперфузия, вызванная сердечной недостаточностью и/или аритмией, сахарный диабет, заболевания крови, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром обструктивного апноэ-гипопноэ, курение, метаболический синдром, перенесенный инсульт, последствия новой коронавирусной инфекции [1–3]. В последние годы, в связи с появлением неврологической симптоматики у более молодых пациентов, этот список расширился за счет генетических мутаций, болезни моямая, наличия артериовенозной мальформации, системных заболеваний, хронических форм отравления угарным газом, употребления наркотических веществ [1, 4]. Отсутствие специфических клинических симптомов привело к тому, что в медицинской литературе ХНМК рассматривают только с позиций когнитивных нарушений [4, 5]. В то же самое время высокая информированность пациентов о симптомах депрессии или когнитивных расстройств, особенно после пандемии COVID-19, скорее всего может быть проявлением некой «проблемы соматизации», что затрудняет определить наличие связи клинических проявлений с ХНМК. Еще одна проблема диагностики ХНМК состоит в том, что в течение значительно длительного периода она может протекать бессимптомно, с легким снижением когнитивных

функций, которое часто связывают с основным заболеванием / фактором риска. Но уже на этой стадии нарушаются определенные эндогенные защитные механизмы, способные привести к повреждению нейроваскулярной единицы [6]. Следовательно, только профилактическая или симптоматическая терапии отдельно друг от друга вряд ли будут иметь ожидаемый эффект [4–7]. В связи с тем что нет единых диагностических критериев, единой патогенетической парадигмы, отсутствуют стандарты в терапии ХНМК.

## ИЕРАРХИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХНМК

В основе патогенеза ХНМК лежат многочисленные патофизиологические механизмы, которые могут приводить к широкому спектру неврологических нарушений, особенно к повреждению нейронов и когнитивным нарушениям. Окислительный и нитрозативный стресс играет ключевую роль в развитии ишемии и гипоксии [8]. Избыток активных форм кислорода (АФК) вызывает структурные и функциональные изменения клеточных биомолекул, включая белки, ДНК и липиды, потенциально ограничивая функцию и выживание нейронов. Но не менее значимы и другие механизмы ХНМК: повышенная экспрессия воспалительных факторов и увеличение отложения амилоида-Аβ в ткани головного мозга, дисрегуляция работы нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин (АХ), норадреналин, серотонин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [9]. Воздействие всех патологических факторов приводит к нарушению целостности системы гомеостаза и митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, атрофии коры головного мозга, нейродегенерации, пролиферации глиальных клеток [5, 8]. При ХНМК в значительной части повреждается белое вещество, которое характеризуется диффузной демиелинизацией, потерей аксонов, апоптозом олигодендроцитов, глиозом и вакуолизацией [9]. Нейроглиальные клетки – это группа стромальных клеток, выполняющих важные функции в нервной системе.

В ЦНС различают 4 типа нейроглиальных клеток: астроциты, микроглиальные клетки, олигодендроциты и эпендимальные клетки [10]. Активация астроцитов при любой ишемии ускоряет процессы нейродегенерации и увеличивает зону повреждения гиппокампа, формирования глиальных рубцов с ингибирующим аксональным действием. Маркерами данного состояния являются экспрессия глиального фибриллярного кислого белка, белка S100B, глутамата, что формирует глиальные рубцы, которые ингибируют функцию аксонов. В патологический процесс включаются перициты, которые имеют перемежающееся расположение вдоль капиллярных стенок и поддерживают функции эндотелия, такие как обеспечение плотности гематоэнцефалического барьера, тоже, как известно, высвобождают провоспалительные цитокины после повреждения.

Особого внимания при всех формах недостаточности мозгового кровообращения заслуживают изменения микроглии, «специализированных макрофагов», выполняющих функцию усиления регенерации ЦНС при патологических состояниях. Эти клетки участвуют в процессах регуляции иммунных и воспалительных реакций посредством секреции различных провоспалительных цитокинов, хемокинов и АФК [1, 10, 11]. Выраженность глиопатии напрямую коррелирует с окислительным и нитрозативным стрессом, приводит к запуску аутоиммунных реакций, центральной нервной сенсibilизации с активацией мультисистемных расстройств, включающих аберацию эндокринных путей, иммунную, митохондриальную и эндотелиальную дисфункции. Избыточное количество провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, приводит к экспрессии мозгового нейротрофического фактора. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) – один из наиболее изученных нейротрофинов. Его количество ассоциируется с поддержанием функционирования и выживания нейронов, регуляцией нейропластичности и нейротрансмиссии [12]. Низкие уровни BDNF часто встречаются у пациентов с нейродегенеративными и психическими заболеваниями. BDNF может индуцировать экспрессию ядерного фактора транскрипции NF-κB, который регулирует активацию, дифференциацию и эффекторную функцию воспалительных Т-клеток и инфламмасом. Уровень BDNF в крови является потенциальным биомаркером нарушения нейротрофики и нейропластичности, поэтому крайне важно в современных методах лечения использовать возможности восстановления нормальных показателей. Нарушения метаболических, белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах лежат в основе последующих морфологических повреждений, являющихся фундаментом развития или манифестации того или иного симптома ХНМК [13].

Существует прямая зависимость между уровнем активации микроглии и величиной повреждения белового вещества головного мозга и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [1, 10, 11]. ГЭБ предотвращает попадание нейротоксичных компонентов плазмы, клеток крови и патогенов в головной мозг, провоспалительных цитоки-

нов, регулирует транспорт молекул в ЦНС и из нее, что поддерживает строго контролируемый химический состав нейрональной среды, необходимый для правильного функционирования нейронов [10, 11]. Пассивной диффузией молекулы небольших размеров беспрепятственно проникают через ГЭБ, при этом большие или полярные молекулы сильно ограничены в доступе, если только они не являются субстратами специфических переносчиков питательных веществ. Около 0,1% крупных молекул от их концентрации в крови удается попасть в паренхиму ЦНС благодаря неспецифическому трансцитозу [11, 14]. Этот процесс нейротоксический и при отсутствии эндогенной защиты запускает первую стадию дисфункции нейроваскулярной единицы (часто клинически незначимую), которая быстро переходит в структурное изменение клеток головного мозга с выраженной клинической картиной [12, 15]. До сих пор остаются вопросы относительно важности лейкоцитарной инфильтрации в патогенезе ХНМК. Есть данные о том, что антитела, направленные против молекул адгезии лейкоцитов, минимизируют объем инфаркта [1, 10]. Таким образом, все клетки нейроваскулярной единицы играют определенную роль в патогенезе, поскольку хроническое нарушение мозгового кровообращения – многоуровневый молекулярно-клеточный механизм, характеризующийся увеличением провоспалительных цитокинов, глиальной дисфункцией (глиопатией), экспрессией мозгового нейротрофического фактора и ядерного фактора транскрипции NF-κB [13].

Клинические проявления хронических форм нарушения мозгового кровообращения полиморфны, что затрудняет четко сформировать диагностические критерии заболевания. В РФ заболевание разделяют по клиническому синдрому (с диффузной цереброваскулярной недостаточностью; с преимущественной патологией сосудов каротидной или вертебробазилярной системы; с вегетососудистыми пароксизмами; с преимущественными психическими расстройствами) и по выраженности симптоматики по стадиям течения (начальных проявлений, субкомпенсации и декомпенсации) [16]. В 2018 г. группой исследователей из Китая предложены диагностические / клинические критерии, которые рекомендованы для внедрения в клиническую практику для раннего выявления и терапии заболевания [1]. Предложенные критерии опираются на классификацию ХНМК с выделением двух подтипов: хронической недостаточности «переднего кровообращения» и ХНМК «заднего кровообращения».

*Хроническая недостаточность «переднего кровообращения»:*

1. Артерия-мишень расположена в системе внутренних сонных артерий, в которой дисфункция переднего мозга является основным клиническим проявлением.
2. Отсутствие выраженных локализационных неврологических симптомов, таких как положительные сосательный рефлекс или ладонно-подбородочный рефлекс, и активные сухожильные рефлекссы.
3. Наличие / отсутствие лакунарных инфарктов, легкой атрофии головного мозга при нейровизуализации.

*Хроническая недостаточность «заднего кровообращения»:*

1. Артерия-мишень расположена в вертебробазилярной артериальной системе, в которой основными клиническими проявлениями являются симптомы, связанные с ишемией заднего круга.
2. Наличие / отсутствие инфаркта ствола мозга или мозжечка на нейровизуализации.
3. Доказательство аномалий и заболеваний вертебробазилярных артерий.
4. Диагностические критерии ХНМК адаптированы по D. Zhou et al., 2018 г. [1].

#### Критерии (А)

1. Общие клинические проявления:
  - головная боль, тяжесть в голове, головокружение;
  - усталость, сонливость в течение всего дня;
  - раздражительность, отсутствие концентрации внимания, нарушения сна, тревога и депрессия;
  - одностороннее онемение лица, рук и ног;
  - слабость или негибкость конечностей;
  - неконтролируемый односторонний спазм конечностей;
  - внезапный обморок или падение;
  - тошнота, рвота, колебания артериального давления;
  - внезапная, преходящая потеря зрения;
  - внезапное изменение личности и мышления;
  - вялость, нарушение работоспособности и памяти, трудности с усвоением новой информации.
2. Клинические проявления нарушений кровообращения в системе внутренних сонных артерий:
  - дисфункции переднего мозга, такие как нарушение памяти, особенно в отношении деталей недавних событий и вновь полученной информации;
  - повторяющиеся вопросы, вялость, снижение работоспособности, концентрации и зрительно-пространственных навыков;
  - эмоциональные нарушения, такие как лабильный аффект, раздражительность, апатия и тревога;
  - расстройства сна, бессонница;
  - изменения личности и психики.
3. Клинические проявления нарушений кровообращения в системе вертебробазилярных артерий:
  - головокружение с тошнотой и рвотой или без них,
  - атаксия, неустойчивость, нарушение равновесия,
  - головная боль,
  - шум в ушах,
  - дизартрия или дисфагия,
  - диплопия, нечеткость зрения,
  - другие двигательные или сенсорные нарушения.

#### Критерии (Б):

- Возраст пациентов обычно равен или превышает 60 лет (возраст может быть до 45 лет, в зависимости от конкретных обстоятельств).
- Наличие факторов, которые потенциально могут привести к заболеванию, такие как гипертония, диабет, гипергомоцистеинемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, устойчивая гипотензия и периферический атеросклероз, курение.
- Наличие симптомов хронической дисфункции головного мозга, сохраняющиеся не менее 2 мес., такие как голо-

вокружение, головная боль, снижение когнитивных функций, потеря памяти, невнимательность, эмоциональная нестабильность, снижение работоспособности и нарушение сна; вышеуказанные субъективные ощущения.

■ Наличие неврологических симптомов, таких как гиперактивность сухожильного рефлекса, положительного ладонно-подбородочного рефлекса, сосательного рефлекса и/или симптома Россолимо.

■ Наличие стеноза или окклюзии церебральных артерий при ультразвуковом исследовании с транскраниальной доплерографией.

■ Наличие или отсутствие соответствующего инфаркта лакуны / мягкой демиелинизации белого вещества на КТ и/или МРТ.

■ Исследования МРТ ангиографии выявляют стеноз или окклюзию церебральной перфузионной артерии или изменения, связанные с атеросклерозом.

■ Визуализация перфузии подтверждает наличие снижения мозгового кровотока или снижения метаболизма по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

■ Доказана эффективность агентов, которые могут улучшить мозговое кровообращение и метаболиты головного мозга.

■ Необходимо исключить другие заболевания, которые могут вызвать вышеупомянутые проявления.

Предложенное деление ХНМК на 2 типа, вероятно, имеет минусы, т. к. часто встречается диффузное поражение головного мозга, которое трудно связать с той или иной зоной кровоснабжения, повреждение малых сосудов проявляется не только в виде лакунарных инсультов [17]. Однако бесспорным остается факт связи клинических проявлений с факторами риска при отсутствии других причин для появления симптоматики. Современные технологии визуализации (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)) позволяют увидеть изменения церебральной перфузии и метаболизма, структурную целостность паренхимы головного мозга, локализацию и тяжесть сосудистых поражений. Лабораторные исследования, включая генетическое тестирование для ряда пациентов, также необходимы для правильной постановки диагноза.

Сложная иерархия патогенетических механизмов и клинических проявлений заставляет думать о стратегиях медикаментозной терапии с учетом полифункционального действия на все патогенетические механизмы ХНМК. В последние годы в мировой фармацевтике появилось много новых препаратов пептидной природы [18–21]. Человеческий мозг в условиях физиологического стресса не в состоянии обеспечить себя регуляторными нейропептидами. Они способны устранять общую дезинтеграцию во взаимодействии разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, восстанавливая их нормальный баланс. Пептиды в качестве молекулярных векторов проникают через гематоэнцефалический барьер, активируются в экспрессированных различными патогенами эндотелиальных клетках. Нейропептидные



препараты имеют способность к селективному связыванию с эндогенными белками, могут образовывать структурные конформации в ответ на различные стимулы в биологической среде, что дает возможность разнообразным терапевтическим применениям пептидных ансамблей. Препараты обладают выраженными нейротрофическими, медиаторными, эффекторными и противовоспалительными свойствами, отличаются высокой эффективностью, возможностью использования в малых дозах, отсутствием побочных реакций [19–21].

Одним из изученных нейропептидов является препарат Целлекс – полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней<sup>1</sup>. Полимодальное действие препарата Целлекс обусловлено наличием нативных тканеспецифических белков и полипептидов стволовых и прогениторных клеток эмбрионального головного мозга свиней. Более короткие пептиды обладают несколькими преимуществами по сравнению с более длинными последовательностями: более высокая стабильность и селективность, лучший профиль токсичности, значительное проникновение в мозг при системном введении [21, 22]. Особенностью этого нейропептида является эмбриональное происхождение, благодаря чему Целлекс обладает индивидуальной тканеспецифической регуляцией, т. к. большая часть белковых молекул препарата – проферменты, относящиеся к классу протеинкиназ и регуляторов клеточного метаболизма, активизирующихся при изменениях тканевого гомеостаза. Белково-полипептидные факторы роста и дифференцировки нервных клеток, регуляторы процессов апоптоза и аутофагии, а также сигнальные белки – митогены и морфогены эмбриогенеза обеспечивают нейропротективное и нейрорепаративное действие препарата. Небольшие пептиды, которые, не будучи собственно нейротрофинами, специфически взаимодействуют с соответствующими рецепторами, стимулируют синтез релизинг активных факторов в соответствующих регионах мозга, обеспечивая самодифференцировку наиболее поврежденных структур [22]. Еще одно достоинство препарата в том, что он одновременно сочетает в себе свойства естественного нейромедиатора (прямое нейропротективное действие) и нейротрофика (вторичная нейропротекция). Прямое действие регуляции концентраций нейротрансмиттеров приводит к торможению содержания возбуждающих аминокислот (аспартата и глутамата) и повышению уровня тормозной нейромедиации (гамма-аминомасляной кислоты и таурина). Стимуляция ГАМК-ергической медиации тормозит катионную дестабилизацию мембран нейронального и глиального пула клеток и активирует альтернативные пути синтеза макроэргических молекул – ГТФ за счет запуска аминобутиратного шунта цикла Роберта.

Активация вторичной нейропротекции происходит за счет восстановления сигналов аутофагии, стимуляции процессов синаптогенеза, дендритогенеза и аксоногенеза, улучшения тканевой иммунорегуляции с торможе-

нием иммуногенной цитотоксичности макрофагов. Снижение астроцитами экспрессии глиофибрилярного кислого белка (GFAP) в очаге некроза ткани мозга и зоны пенумбры уменьшает уровень астроглиоза, регулируя процессы ремиелинизации и восстановления гематоэнцефалического барьера. При этом отмечается тканеспецифическое и системное действие препарата с восстановлением регенеративно-репаративного потенциала клеток мозга, уменьшением числа поврежденных клеток и выраженности перифокального отека зоны пенумбры (позволяет добиться значительного ограничения очага некроза мозговой ткани) с улучшением микроциркуляции и общей перфузии нервной ткани. Этот пептидный регуляторный континуум может развиваться последовательно во времени в виде цепных и каскадных процессов, что перспективно для использования стимуляции нейропластичности у пациентов с поражением центральной и периферической нервной системы сосудистого генеза, способствуя восстановлению двигательной, чувствительной и когнитивной функций [14, 23–26]. В отличие от других препаратов пептидной природы, Целлекс вводится подкожно, что может быть использовано как дополнительный фактор повышения приверженности к терапии, особенно у коморбидных пациентов [25].

Клиническая эффективность препарата доказана в ряде исследований [23–25]. Проведенное клиническое исследование в 2018–2022 гг. CogniCell/2018 подтвердило достоверную нормализацию когнитивных функций у 51,4% пациентов с ХНМК, получавших Целлекс в стандартных дозировках, снижение уровня тревоги и депрессии. Динамика биомаркеров плазмы крови у пациентов с ХНМК на фоне терапии препаратом Целлекс показала нарастание экспрессии глиального фактора роста GDNF в течение всего исследования со снижением концентрации глиального фибриллярного кислого белка GFAP к концу первого курса терапии. Простота дозирования – 0,1 мг/мл 1 р/сут подкожно в течение 10 дней с возможностью повторного курса через 10 дней. Отсутствие серьезных нежелательных явлений и межлекарственных взаимодействий позволяют рекомендовать Целлекс как базовый препарат в комплексной терапии ХНМК.

Проведение как однократного, так и повторного курсов введения препарата Целлекс сопровождается более выраженным клиническим улучшением когнитивных функций, положительной динамикой снижения лабораторных показателей маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с болезнью мелких сосудов [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез нарушений при ХНМК – разрыв равновесия «перетягивание каната» между нервным повреждением и восстановлением нервной системы в продормальной фазе [26]. Нормальные нейронные функции могут быть компенсированы нейропластичностью, которая ограничена функциональной устойчивостью, поэтому

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Целлекс. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=072fd979-4b5a-46d8-8af5-4258ba3a38b0](https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=072fd979-4b5a-46d8-8af5-4258ba3a38b0)

для повышения эффективности терапии ХНМК целесообразно нейропептиды сочетать с антиоксидантами и антигипоксантами, препаратами предшественниками холина [13, 27]. Нельзя недооценивать профилактическую стратегию: медикаментозную (коррекция артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии и т. д.) и немедикаментозную (исключение вредных привычек, нормализацию веса, сна, активные

физические упражнения). Только комплексное воздействие на сложные иерархические процессы ХНМК позволит замедлить прогрессирование заболевания, уменьшить тенденцию к нейродегенерации и повысить качество жизни пациентов.



Поступила / Received 11.02.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2023  
Принята в печать / Accepted 03.03.2023

## Список литературы / References

- Zhou D., Meng R., Li S.J., Ya J.Y., Ding J.Y., Shang S.L. et al. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency. *CNS Neurosci Ther.* 2018;24(1):5–17. <https://doi.org/10.1111/cns.12780>.
- Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O., Roth G.A., Bisignano C., Anderson J.A. et al. 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).
- 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>.
- Parfenov V.A. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease, use of pentoxifylline. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(3):4–9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-4-9>.
- Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии головного мозга. *Врач.* 2008;(8):27–32. Режим доступа: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_12952445\\_20568520.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_12952445_20568520.pdf).
- Путилина М.В. Эндотелий – мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(10):122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
- Putilina M.V. Endothelium as a target for new therapeutic strategies in cerebral vascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(10):122–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101122-130>.
- Golanov E., Regnier-Golanov A., Britz G. Multifactorial neuroprotection: Does the brain have an answer? *Conditioning Medicine.* 2019;2(2):75–89. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/332971133\\_Conditioning\\_Medicine\\_Multifactorial\\_neuroprotection\\_Does\\_the\\_brain\\_have\\_an\\_answer](https://www.researchgate.net/publication/332971133_Conditioning_Medicine_Multifactorial_neuroprotection_Does_the_brain_have_an_answer).
- Hannan M.A., Dash R., Sohag A.A.M., Haque M.N., Moon I.S. Neuroprotection Against Oxidative Stress: Phytochemicals Targeting TrkB Signaling and the Nrf2-ARE Antioxidant System. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:116. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00116>.
- Favreault M.M., Johnson R.W. The Risk and Costs of Severe Cognitive Impairment at Older Ages: Literature Review and Projection Analyses. *Urban Institute.* 2021. Available at: <https://aspe.hhs.gov/reports/risk-costs-severe-cognitive-impairment-older-ages-literature-review-projection-analyses-0>.
- Dutta R. Central nervous system diseases associated with blood brain barrier breakdown - A Comprehensive update of existing literature. *J Neurosci Neurol Disord.* 2020;4:053–062. <https://doi.org/10.29328/journal.jnnd.1001035>.
- Sweeney M.D., Zhao Z., Montagne A., Nelson A.R., Zlokovic B.V. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 2019;99(1):21–78. <https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>.
- Crockett A.M., Ryan S.K., Vázquez A.H., Canning C., Kanyuch N., Kebir H. et al. Disruption of the blood-brain barrier in 22q11.2 deletion syndrome. *Brain.* 2021;144(5):1351–1360. <https://doi.org/10.1093/brain/awab055>.
- Giacobbo L.B., Doorduyn J., Klein H.C., Dierckx R.A.J.O., Bromberg E., de Vries E.F.J. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol.* 2019;56(5):3295–3312. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>.
- Profaci C.P., Munji R.N., Pulido R.S., Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions. *J Exp Med.* 2020;217(4):e20190062. <https://doi.org/10.1084/jem.20190062>.
- Путилина М.В. Нейропластичность как основа ранней реабилитации пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(12–2):64–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pywskz>.
- Putilina M.V. Neuroplasticity as a basis for early rehabilitation of patients after a stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(12–2):64–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pywskz>.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина; 2001. 328 с. Режим доступа: <https://med-books.by/nevrologiya/2350-ishemiya-golovno-mozga-gusev-ei-skvorcova-vi-2001-god-328-s.html>.
- Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Cerebral ischemia.* Moscow: Meditsina; 2001. 328 p. Available at: <https://med-books.by/nevrologiya/2350-ishemiya-golovno-mozga-gusev-ei-skvorcova-vi-2001-god-328-s.html>.
- Путилина М.В. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(11):65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
- Putilina M.V. Current concepts about small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(11):65–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Семенов В.А., Рудаков К.В. Выбор нейропротективной терапии у пациентов с хронической ишемией головного мозга с учетом синергизма лекарственных взаимодействий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(8):42–50. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008142>.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Putilina M.V., Semenov V.A., Rudakov K.V. Choice of neuroprotective therapy regimens in patients with chronic cerebral ischemia, taking into account the synergy of drug interactions. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(8):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008142>.
- Хавинсон В.Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина.* 2020;98(3):165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>.
- Khavinson V.Kh. Peptide medicines: past, present, future. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020;98(3):165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>.
- Zhou X., Smith Q.R., Liu X. Brain-penetrating peptides and peptide-drug conjugates for overcoming the blood-brain barrier and target CNS diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2021;13(4):e1695. <https://doi.org/10.1002/wnan.1695>.
- Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg Med Chem.* 2018;26(10):2700–2707. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.06.052>.
- Soudy R., Kimura R., Patel A. Short amylin receptor antagonist peptides improve memory deficits in Alzheimer's disease mouse model. *Sci Rep.* 2019;9(1):10942. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47255-9>.
- Камчатнов П.Р., Абусева Б.А., Ханмурзаева С.Б., Митяева Е.В., Чипова Д.Т., Малашенков Н.Д. Результаты оценки эффективности применения препарата Целлекс у пациентов с болезнью мелких сосудов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(1):1–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230111>.
- Kamchatnov P.R., Abusueva B.A., Khanmurzaeva S.B., Mityaeva E.V., Chipova D.T., Malashenkov N.D. Results of evaluation of the effectiveness of the drug Cellex in patients with small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(1):1–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230111>.
- Абусева Б.А., Евзельман М.А., Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Применение препарата Целлекс у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями. *Нервные болезни.* 2016;2:29–34. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-preparata-tselleks-u-patsientov-s-hronicheskoy-ishemiy-golovno-mozga-i-umerennymi-kognitivnymi-narusheniyami>.
- Abusueva B.A., Evzelman M.A., Kamchatnov P.R., Umarova H.Ya. The use of the drug Cellex in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. *Nervous Diseases.* 2016;2:29–34. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-preparata-tselleks-u-patsientov-s-hronicheskoy-ishemiy-golovno-mozga-i-umerennymi-kognitivnymi-narusheniyami>.
- Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(1):40–44.

- Kovalenko A.V., Safronova M.N. The effect of cellex on the recovery of cognitive and speech disorders in the acute period of stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(1):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151140-44>.
26. Tanaka M., Vécsei L. Editorial of Special Issue Dissecting Neurological and Neuropsychiatric Diseases: Neurodegeneration and Neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):6991. <https://doi.org/10.3390/ijms23136991>.
27. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):71–79. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94738?ysclid=lecr0crssr470786300>.
- Putilina M.V. Comorbid patient in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):71–79. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94738?ysclid=lecr0crssr470786300>.


#### Информация об авторе:

**Путилина Марина Викторовна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; [profput@mail.ru](mailto:profput@mail.ru)

#### Information about the author:

**Marina V. Putilina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; [profput@mail.ru](mailto:profput@mail.ru)

# Опыт применения неиммуногенной стафилокиназы для внутривенного тромболиза при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра

**А.А. Кулеш** , <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>, [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**Л.И. Сыромятникова**, <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>, [ilarievna@gmail.com](mailto:ilarievna@gmail.com)

**С. Крапивин**, <https://orcid.org/0009-0000-8975-7365>, [sergejs.krap0001@gmail.com](mailto:sergejs.krap0001@gmail.com)

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

## Резюме

**Введение.** Внутривенный тромболизис (ВТ) является основным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте. В последние несколько лет в мире обозначилась тенденция к преимущественному использованию болюсных форм тромболитических препаратов, что обусловлено необходимостью увеличения скорости реперфузионной терапии с целью достижения ее наилучших результатов.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность применения неиммуногенной стафилокиназы для ВТ при ишемическом инсульте в реальной клинической практике регионального сосудистого центра.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные когорты из 50 пациентов, которым проводился ВТ неиммуногенной стафилокиназой.

**Результаты.** Возраст пациентов варьировал от 46 до 94 лет и в среднем составил  $71,8 \pm 10,0$  года; 22% пациентов были старше 80 лет. Значение NIHSS при поступлении варьировало от 3 до 23 баллов и в среднем составило 11 (8–14) баллов. У 36% пациентов имелась окклюзия крупной артерии. Этапная реперфузионная терапия проводилась 14% пациентов. Медианное время «от двери до иглы» составило 23 (18–26) мин. У 52% пациентов не сформировался очаг инфаркта при контрольной нейровизуализации. 62% пациентов не нуждались в дальнейшей реабилитации. Госпитальная летальность составила 12%. Геморрагическая трансформация развилась у 18% пациентов преимущественно в виде геморрагического инфаркта. Симптомная геморрагическая трансформация возникла у 1 пациента. Больших кровотечений и ангионевротического отека не наблюдалось.


**Заключение.** Проведенный анализ 50 последовательных случаев ВТ при ишемическом инсульте с применением неиммуногенной стафилокиназы указывает на высокую эффективность и безопасность данного метода реперфузионной терапии.

**Ключевые слова:** геморрагическая трансформация, реперфузионная терапия, неиммуногенная стафилокиназа, болюсный тромболитический препарат, Фортелизин

**Для цитирования:** Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Крапивин С. Опыт применения неиммуногенной стафилокиназы для внутривенного тромболиза при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Медицинский совет.* 2023;17(3):24–29. <https://doi.org/10.21518/ms2023-057>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Experience with non-immunogenic staphylokinase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data

**Aleksey A. Kulesh** , <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>, [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**Lyudmila I. Syromyatnikova**, <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>, [ilarievna@gmail.com](mailto:ilarievna@gmail.com)

**Sergey Krapivin**, <https://orcid.org/0009-0000-8975-7365>, [sergejs.krap0001@gmail.com](mailto:sergejs.krap0001@gmail.com)

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

## Abstract

**Introduction.** Intravenous thrombolysis (IT) is the primary method of reperfusion therapy for ischemic stroke. Over the past couple of years, there has been a global trend towards the predominant use of the bolus forms of thrombolytic drugs that is caused by necessity to increase the reperfusion therapy rate to achieve its best outcomes.

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of the use of non-immunogenic staphylokinase for IT in ischemic stroke in real-world clinical practice of the regional vascular center.

**Materials and methods.** The clinical outcomes of the cohort of 50 patients who underwent IT with non-immunogenic staphylokinase were analysed.



**Results.** The age of the patients ranged from 46 to 94 years and averaged  $71.8 \pm 10.0$  years; 22% of patients were over 80 years of age. The NIHSS score at admission varied from 3 to 23 scores and averaged 11 (8–14) scores. 36% of patients had large artery occlusions. 14% of patients received a step-wise reperfusion therapy. The median door-to-needle time was 23 (18–26) minutes. 52% of patients didn't develop any infarction area during control neuroimaging. 62% of patients required no further rehabilitation. Hospital mortality was 12%. 18% of patients developed hemorrhagic conversion mainly in the form of hemorrhagic infarction. 1 patient had a symptomatic hemorrhagic conversion. Major bleeding and angioedema were not observed.

**Conclusion.** The analysis of 50 consecutive cases of IT in ischemic stroke using non-immunogenic staphylokinase indicates the high efficiency and safety of this method of reperfusion therapy.

**Keywords:** hemorrhagic conversion, reperfusion therapy, non-immunogenic staphylokinase, bolus thrombolytic drug, Fortelyzin

**For citation:** Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Krapivin S. Experience with non-immunogenic staphylokinase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(3):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-057>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Внутривенный тромболизис (ВТ) является основным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте [1]. Постепенное вхождение в рутинную клиническую практику других методов реперфузии и реканализации, в первую очередь механической тромбэктомии [2], не снижает значения ВТ в силу простоты и повсеместности его применения. В некоторых странах частота проведения ВТ при ишемическом инсульте уже превышает 15% [3, 4]. При этом в последние несколько лет в мире обозначилась тенденция к преимущественному использованию болюсных форм тромболитических препаратов, что обусловлено необходимостью увеличения скорости реперфузионной терапии с целью достижения ее наилучших результатов [5].

В региональном сосудистом центре Городской клинической больницы (ГКБ) №4 г. Перми в течение последних 6 лет ВТ выполнялся 19–20% пациентов с ишемическим инсультом [6–9]. В течение последнего года накоплен большой опыт проведения ВТ неиммуногенной стафилокиназой (Фортелизин®) – единственным в России болюсным тромболитическим препаратом, разрешенным к применению при ишемическом инсульте.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность применения неиммуногенной стафилокиназы для ВТ при ишемическом инсульте в реальной клинической практике регионального сосудистого центра.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оказание медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения в условиях ГКБ №4 г. Перми организовано согласно приказу №928н от 15.12.2012 и клиническим рекомендациям «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» (действуют с 01.01.2023). С 2022 г. для ВТ при ишемическом инсульте стала использоваться неиммуногенная стафилокиназа. За период с июля 2022 по январь 2023 г. ВТ неиммуногенной стафилокиназой выполнен 50 пациентам, анализ данных которых лег в основу настоящей статьи.

Всем пациентам при поступлении выполнена нейровизуализация – компьютерная томография (КТ) и КТ-ангиография на аппарате GE Optima CT660 (128 срезов).

Применялись стандартные критерии отбора пациентов для ВТ в соответствии с протоколом реперфузионной терапии ишемического инсульта [10]. Лечение проводилось только в первые 4,5 ч от момента развития симптомов. Неиммуногенная стафилокиназа вводилась внутривенно болюсно в единой дозе 10 мг (2 флакона) вне зависимости от массы тела пациента в течение 5–10 сек. Перед введением содержимое каждого флакона (5 мг) разводилось в 5 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида для инъекций. Введение тромболитика проводилось непосредственно после нейровизуализации в кабинете КТ.

Контрольная нейровизуализация проводилась через 24 ч при помощи КТ или (реже) магнитно-резонансной томографии (МРТ). Выделение патогенетических вариантов инсульта проводилось на основании классификации SSS-TOAST (Sick sinus syndrome – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [11]. Функциональный статус при выписке оценивался при помощи модифицированной шкалы Рэнкина. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Доля лиц мужского пола составила 52%. Возраст пациентов варьировал от 46 до 94 лет и в среднем составил  $71,8 \pm 10,0$  года; 22% пациентов были старше 80 лет. Медианное время от развития симптомов до поступления (тромболитическая терапия?) составило 2 (1–3) ч. Значение NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) при поступлении варьировало от 3 до 23 баллов и в среднем составило 11 (8–14) баллов (табл. 1).

Большинство пациентов не имели существенных функциональных ограничений до настоящего инсульта. Основными факторами риска развития инсульта явились гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий и сахарный диабет. При этом подавляющая часть пациентов не принимали соответствующих препаратов для первичной или вторичной

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов

● **Table 1.** Characteristics of the patients

Показатель	Число пациентов, n (%)
Статус до настоящего инсульта	
Результат МШР до поступления 0–1 балл	35 (70)
Индекс массы тела более 25 кг/м <sup>2</sup>	36 (72)
Активное курение	5 (10)
Гипертоническая болезнь	48 (96)
Ишемическая болезнь сердца	26 (52)
Фибрилляция предсердий	23 (46)
Сахарный диабет	11 (22)
Прием антиагрегантов до поступления (ацетилсалициловая кислота)	8 (16)
Прием антикоагулянтов до поступления	0
Прием статинов до поступления	1 (2)
Характеристики инсульта	
Повторный инсульт	16 (32)
Время до поступления 0–3 ч	46 (92)
NIHSS 0–5 баллов	4 (8)
NIHSS 5–15 баллов	37 (74)
NIHSS > 15 баллов	9 (18)
Каротидный бассейн	38 (76)
Вертебральнобазиллярный бассейн	12 (24)
Окклюзия крупной артерии	18 (36)
Эндоваскулярное лечение	7 (14)
Атеротромботический инсульт	12 (24)
Кардиоэмболический инсульт	20 (40)
Лакунарный инсульт	2 (4)
Неизвестная этиология инсульта	16 (32)

Примечание. МШР – модифицированная шкала Ранкина; NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья.

профилактики. Повторный инсульт имел место у трети пациентов. Большинство пациентов поступили в первые 3 ч от развития симптомов, характеризовались среднетяжелым неврологическим дефицитом и поражением каротидного бассейна. Более чем у трети пациентов выявлена окклюзия крупной артерии, которая была представлена закупоркой внутренней сонной (n = 5), средней мозговой (n = 8), основной (n = 1), позвоночной артерии (n = 2), а также тандемной окклюзией (n = 2). При этом эндоваскулярное лечение получили только 14% пациентов. По итогам проведенного в стационаре обследования у 20 из 50 пациентов выявлен кардиоэмболический инсульт, тогда как у трети пациентов этиология инсульта

● **Таблица 2.** Результаты внутривенного тромболитика

● **Table 2.** Outcomes of the intravenous thrombolysis

Показатель	Число пациентов, n (%)
Эффективность	
Отсутствие очага инфаркта на контрольной КТ или МРТ	26 (52)
NIHSS при завершении 1-го этапа 0–5 баллов	31 (62)
Госпитальная летальность	6 (12)
Безопасность	
Наличие геморрагической трансформации	9 (18)
Геморрагический инфаркт I типа	4 (8)
Геморрагический инфаркт II типа	1 (2)
Паренхиматозная гематома I типа	1 (2)
Паренхиматозная гематома II типа	1 (2)
Гематома на удалении от очага	2 (4)
Симптомная геморрагическая трансформация	1 (2)
Большие кровотечения	0
Ангioneвротический отек	0

Примечание. КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья.

осталась неизвестна или была обусловлена двумя потенциальными причинами.

Медианное время «от двери до иглы» составило 23 (18–26) мин. Масса тела пациентов варьировала от 55 до 140 кг, среднее значение составило 76 (70–83) кг. Основные показатели эффективности и безопасности ВТ представлены в *табл. 2*.

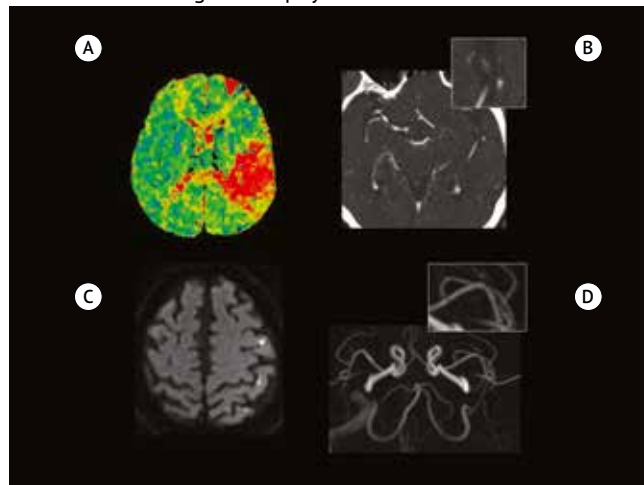
У большинства пациентов при контрольной нейровизуализации не было обнаружено сформированного очага инфаркта мозга. Госпитальная летальность составила 12% и была обусловлена тяжестью инсульта и (или) декомпенсацией соматической патологии. После первого этапа лечения 3 из 5 пациентов имели малый неврологический дефицит и, как правило, не нуждались в дальнейшей реабилитации. Геморрагическая трансформация развилась почти у каждого пятого пациента, однако в ее структуре преобладали геморрагические инфаркты, и трансформация имела симптомный характер лишь у 1 (2%) пациента.

### Клинический пример

У пациента 75 лет утром во время умывания возникла слабость в правых конечностях. Доставлен через 1,5 ч. При поступлении отмечалась сенсомоторная афазия и выраженный правосторонний гемипарез, результат NIHSS составил 12 баллов. При проведении КТ очага инфаркта не выявлено, однако визуализирована зона пенумбры в бассейне левой средней мозговой артерии. КТ-ангиография позволила выявить тромб в сегменте M2 левой средней мозговой артерии протяженностью 8 мм. В кабинете КТ выполнен ВТ неиммунотоксичной стафилокиназой,

● **Рисунок.** Клинический пример внутривенного тромболитического неиммунотропного стафилокиназа

● **Figure.** The clinical case study of intravenous thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase



A – КТ-перфузия; B – КТ-ангиография; C – диффузионно-взвешенная МРТ (DWI), D – бесконтрастная МРТ-ангиография.

в течение часа после которого произошел регресс неврологического дефицита. При проведении МРТ через сутки визуализированы мелкие рассеянные очаги инфаркта мозга, при этом МР-ангиография продемонстрировала реканализацию ранее окклюзированного сегмента средней мозговой артерии. В процессе обследования выявлена фибрилляция предсердий, на 3-и сутки назначен прямой оральные антикоагулянт. Пациент выписан на 7-е сутки без неврологического дефицита (рисунок).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках настоящего исследования впервые проанализирована эффективность и безопасность ВТ неиммунотропного стафилокиназой (Фортелизин®) в рутинной клинической практике регионального сосудистого центра.

При помощи болюсных тромболитических препаратов, из которых в России доступна только неиммунотропная стафилокиназа, технология ВТ находит все большее применение в мире. В первую очередь это связано с удобством ее проведения и существенным увеличением скорости реперфузионной терапии. Известно, что задержка проведения ВТ на каждые 20 мин сопряжена с увеличением показателя NNT (The Number Needed to Treat) на 1 [12], тогда как снижение времени «от двери до иглы» на 15 мин сопровождается значительным уменьшением длительности госпитализации и госпитальной летальности [13]. Именно поэтому время «от двери до иглы» является первостепенным параметром, на который следует обращать внимание при организации медицинской помощи пациентам с ишемическим инсультом. В настоящем исследовании 50 последовательных случаев ВТ при помощи неиммунотропного стафилокиназа медианное время «от двери до иглы» составило 23 мин, что почти в два раза ниже максимально допустимого времени в соответствии с протоколом тромболитической терапии острого ишемического инсульта [14].

В странах Европы и США в качестве болюсного тромболитического препарата используется тенектеплаза, эффективность которой при ишемическом инсульте в рамках этапной реперфузионной терапии впервые была доказана в исследовании EXTEND-IA TNK [15]. Преимущества технологии ВТ при помощи болюсного тромболитика привели к постепенному переходу некоторых центров на повсеместное использование тенектеплазы, что позволило не только существенно снизить показатель времени «от двери до иглы», но и улучшить функциональные исходы инсульта [16–18]. В результате в 2023 г. Европейское общество инсульта в рекомендательном документе указало на возможность и преимущества ВТ тенектеплазой у всех пациентов в первые 4,5 ч инсульта [5].

В России единственным болюсным препаратом для ВТ при ишемическом инсульте является неиммунотропная стафилокиназа (Фортелизин®), возможность использования которой регламентирована протоколом тромболитической терапии острого ишемического инсульта [14]. В рандомизированном клиническом исследовании FRIDA (n = 385) показано, что применение в первые 4,5 ч от момента развития ишемического инсульта неиммунотропной стафилокиназы в дозе 10 мг ассоциировано с благоприятным функциональным исходом (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина) через 90 дней у 50% пациентов в сравнении с 40% пациентов, которым вводилась алтеплаза в дозе 0,9 мг/кг (p non-inferiority < 0,0001). Симптомные внутричерепные кровоизлияния развились у 3% пациентов в группе неиммунотропной стафилокиназы и у 8% пациентов в группе алтеплазы (p = 0,087). Смертность через 3 мес. не отличалась, а число серьезных нежелательных явлений было статистически достоверно ниже в группе неиммунотропной стафилокиназы (p = 0,044) [19, 20]. Преимущество неиммунотропной стафилокиназы перед тенектеплазой заключается в том, что первая не требует учета массы тела пациента, тогда как вторая должна вводиться в дозе 0,25 мг/кг, что требует взвешивания пациента перед началом терапии [5]. В настоящем исследовании масса тела пациентов варьировала от 55 до 140 кг. Независимость дозы неиммунотропной стафилокиназы от массы тела пациента позволила провести ВТ во всех случаях сразу после нейровизуализации.

Другой важной особенностью проанализированной когорты пациентов является высокая частота наличия окклюзии крупной артерии (36%), причем у 10% пациентов имела место окклюзия внутренней сонной артерии, у 16% пациентов – средней мозговой артерии и у 4% пациентов – тандемная окклюзия. Данная ангиографическая картина обусловила то, что у 9 из 10 пациентов наблюдался среднетяжелый или тяжелый инсульт. У 14% пациентов неиммунотропная стафилокиназа использовалась в рамках этапной реперфузионной терапии, тогда как более чем у половины пациентов с окклюзией крупной артерии – в качестве единственного метода лечения (тромбэктомия по разным причинам была недоступна). В этом отношении показатели эффективности лечения

следует считать удовлетворительными: летальность составила 12%, у половины пациентов не сформировался очаг инфаркта, 30 из 50 (60%) пациентов не нуждались в дальнейшей реабилитации. Полученные данные соотносятся с результатами субанализа исследования EXTEND-IA TNK, согласно которым тенектеплаза демонстрирует более высокую в сравнении с алтеплазой частоту ранней реперфузии при низком бремени тромба [21].

Также в проанализированной когорте ВТ неиммунной стафилокиназой характеризовался высокой безопасностью: частота всех геморрагических трансформаций составила 18%, однако преобладали геморрагические инфаркты, а доля симптомных трансформаций была равна 2%. Известно, что в среднем при использовании алтеплазы частота развития паренхиматозных гематом составляет 6% [22], при этом абсолютный прирост числа внутримозговых кровоизлияний увеличивается с тяже-

стью инсульта – от 1,5% для NIHSS 0–4 до 3,7% для NIHSS  $\geq 22$  [23]. Помимо низкого риска развития симптомной геморрагической трансформации, ВТ неиммунной стафилокиназой в настоящем исследовании характеризовался отсутствием осложнений в виде больших кровотечений и ангионевротического отека.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ 50 последовательных случаев ВТ при ишемическом инсульте с применением неиммунной стафилокиназы (Фортелизин®) указывает на высокую эффективность и безопасность данного метода реперфузионной терапии.



Поступила / Received 11.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2023

Принята в печать / Accepted 14.03.2023

## 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>.
- Jadhav A.P., Desai S.M., Jovin T.G. Indications for Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Current Guidelines and Beyond. *Neurology.* 2021;97(20 Suppl. 2):S126–S136. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012801>.
- Spina E., Candelaresi P., Volpe G., D'Onofrio F., Spitaleri D., Martusciello G. et al. Trends of recanalization therapies and state of art for ischemic stroke treatment in Campania region, Italy. *Neurol Sci.* 2022;43(12):6865–6870. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06321-3>.
- Richter D., Weber R., Eyding J., Bartig D., Misselwitz B., Grau A. et al. Acute ischemic stroke care in Germany – further progress from 2016 to 2019. *Neurol Res Pract.* 2021;3(1):14. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00115-2>.
- Alamowitch S., Turc G., Palaiodimos L., Bivard A., Cameron A., De Marchis G.M. et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2023. <https://doi.org/10.1177/23969873221150022>.
- Кулеш А.А., Демин Д.А. Внутривенный тромболитизм 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>.
- Кулеш А.А., Демин Д.А. 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>.
- Кулеш А.А. Сложные вопросы внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):805–813. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.11.201143>.
- Кулеш А.А. Difficult questions of intravenous thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Consilium Medicum.* 2021;23(11):805–813. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.11.201143>.
- Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Кайлева Н.А., Сыромятникова Л.И., Голосова Ю.А., Шестаков В.В. Возможности перфузионной шкалы ASPECTS в прогнозировании эффективности внутривенной тромболитической терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(3):10–17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-10-17>.
- Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Кайлева Н.А., Сыромятникова Л.И., Голосова Ю.А., Шестаков В.В. Capabilities of perfusion ASPECTS in predicting the efficiency of intravenous thrombolytic therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(3):10–17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-10-17>.
- Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Голосова Ю.А., Шестаков В.В. Опыт проведения тромболитической терапии у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: эффективность, безопасность, предикторы исхода и геморрагической трансформации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(7):18–24. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181187118>.
- Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Голосова Ю.А., Шестаков В.В. The experience of using thrombolysis in patients with acute disturbances of cerebral circulation: efficacy, safety, predictors of outcome and hemorrhagic transformation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(7):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181187118>.
- Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Стаховская Л.В., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Виноградов О.И. и др. *Реперфузионная терапия ишемического инсульта: клинический протокол.* М.: МЕДпресс; 2019. 80 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/06/NF0014418.pdf>.
- Shamalov N.A., Khasanova D.R., Stakhovskaya L.V., Voznyuk I.A., Yanishevsky S.N., Vinogradov O.I. *Reperfusion therapy of ischemic stroke: clinical protocol.* Moscow: MEDpress; 2019. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/06/NF0014418.pdf>.
- Ay H., Benner T., Arsava E.M., Furie K.L., Singhal A.B., Jensen M.B. et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke.* 2007;38(11):2979–2984. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.490896>.
- 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>.
- 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>.
- Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Стаховская Л.В., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Виноградов О.И. и др. *Протокол тромболитической терапии острого ишемического инсульта.* 2019. 39 с. Режим доступа: [https://rehabrus.ru/Docs/2020/protokol\\_14\\_12\\_18\\_isprav.pdf](https://rehabrus.ru/Docs/2020/protokol_14_12_18_isprav.pdf).
- Shamalov N.A., Khasanova D.R., Stakhovskaya L.V., Voznyuk I.A., Yanishevsky S.N., Vinogradov O.I. et al. *Protocol for thrombolytic therapy of acute ischemic stroke.* 2019. 39 p. (In Russ.) Available at: [https://rehabrus.ru/Docs/2020/protokol\\_14\\_12\\_18\\_isprav.pdf](https://rehabrus.ru/Docs/2020/protokol_14_12_18_isprav.pdf).
- 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>.
- Mahawish K., Gommans J., Kleinig T., Lallu B., Tyson A., Ranta A. Switching to Tenecteplase for Stroke Thrombolysis: Real-World Experience and Outcomes in a Regional Stroke Network. *Stroke.* 2021;52(10):e590–e593. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035931>.
- Zhong C.S., Beharry J., Salazar D., Smith K., Withington S., Campbell B.C.V. et al. Routine Use of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2021;52(3):1087–1090. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030859>.
- Warach S.J., Dula A.N., Milling T.J., Miller S., Allen L., Zuck N.D. et al. Prospective Observational Cohort Study of Tenecteplase Versus Alteplase in Routine Clinical Practice. *Stroke.* 2022;53(12):3583–3593. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038950>.
- Gusev E.I., Martynov M.Yu., 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).



20. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А., Яровая Е.Б., Семенов М.П., Семенов А.М. и др. Неиммунотропная стафилокиназа – новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):56–65. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207156>.  
Gusev E.I., Martynov M.Yu., Shamalov N.A., Yarovaia E.B., Semenov M.P., Semenov A.M. et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):56–65. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207156>.
21. Yogendrakumar V., Churilov L., Guha P., Beharry J., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Tenecteplase Treatment and Thrombus Characteristics Associated With Early Reperfusion: An EXTEND-IA TNK Trials Analysis. *Stroke*. 2023;54(3):706–714. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041061>.
22. 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>.
23. Whiteley W.N., Emberson J., Lees K.R., Blackwell L., Albers G., Bluhmki E. et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):925–933. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30076-X).

### Информация об авторах:

**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; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@gmail.com)

**Сыромятникова Людмила Илариевна**, 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; [ilariyevna@gmail.com](mailto:ilariyevna@gmail.com)

**Крапивин Сергей**, студент 5-го курса лечебного факультета, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петropавловская, д. 26; [sergejs.krap0001@gmail.com](mailto:sergejs.krap0001@gmail.com)

### Information about the authors:

**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; [aleksey.kulesh@gmail.com](mailto:aleksey.kulesh@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; [ilariyevna@gmail.com](mailto:ilariyevna@gmail.com)

**Sergey Krapivin**, 5<sup>th</sup> Year Student of the Medicine Faculty, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; [sergejs.krap0001@gmail.com](mailto:sergejs.krap0001@gmail.com)

# Влияние нелекарственных методов лечения на качество жизни пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями

М.С. Новикова<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8382-6366>, nov5656@yandex.ru

В.В. Захаров, <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>, zakharovenator@gmail.com

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

## Резюме

**Введение.** Когнитивные нарушения значительно снижают качество жизни. Это происходит уже на ранних стадиях заболевания. В настоящее время недостаточно изучено влияние нелекарственного лечения на умеренные когнитивные нарушения и качество жизни пациентов.

**Цель.** Оценить влияние комбинации нелекарственных методов лечения на качество жизни пациентов с умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями.

**Материалы и методы.** В открытое рандомизированное исследование были включены 60 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями сосудистой этиологии. Пациенты первой группы ( $n = 30$ , средний возраст  $63,7 \pm 8,8$  года) получали комбинацию немедикаментозных методик (когнитивный тренинг, физическая активность, планирование питания) в течение одного месяца. Пациентов второй группы ( $n = 30$ , средний возраст  $64,2 \pm 10,7$  года) информировали о целесообразности здорового питания и поддержания умственной и физической активности. Нейropsychологическое тестирование было проведено на этапе включения, сразу после курса лечения, через 6 мес. и через год после начала исследования.

**Результаты.** У пациентов первой группы отмечено статистически значимое повышение качества жизни ( $p < 0,05$ ) через месяц после начала исследования. Через 6 мес. и через год достоверных отличий с первым визитом не было. При сравнении показателей второй группы с исходным визитом на протяжении всего наблюдения отмечено снижение качества жизни ( $p < 0,05$ ). Различия были статистически достоверны при сравнении двух групп между собой на момент второго визита, но на третьем и четвертом визитах потеряли статистическую значимость.

**Выводы.** Применение комплекса немедикаментозных методов лечения при умеренных сосудистых когнитивных нарушениях улучшает качество жизни пациентов

**Ключевые слова:** умеренные когнитивные нарушения, сосудистые когнитивные нарушения, качество жизни, немедикаментозные методы, когнитивный тренинг

**Для цитирования:** Новикова М.С., Захаров В.В. Влияние нелекарственных методов лечения на качество жизни пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. *Медицинский совет.* 2023;17(3):30–37. <https://doi.org/10.21518/ms2023-006>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The impact of non-drug treatments on the quality of life of patients with non-dementia vascular cognitive impairment

Maria S. Novikova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8382-6366>, nov5656@yandex.ru

Vladimir V. Zakharov, <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>, zakharovenator@gmail.com

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

## Abstract

**Introduction.** Cognitive impairment significantly reduces the quality of life. This occurs already in the early stages of the disease. At present, the effect of non-drug treatment on mild cognitive impairment and the quality of life of patients has not been sufficiently studied.

**Aim.** To evaluate the effect of a combination of non-drug treatments on the quality of life of patients with non-demented vascular cognitive impairment.

**Materials and methods.** 60 patients with moderate cognitive impairment of vascular etiology were included in an open randomized trial. Patients of the first group ( $n = 30$ , mean age  $63.7 \pm 8.8$ ) received a combination of non-drug methods (cognitive training, physical activity, meal planning) for one month. Patients of the second group ( $n = 30$ , mean age  $64.2 \pm 10.7$ ) were informed about the advisability of a healthy diet and maintenance of mental and physical activity. Neuropsychological testing was carried out at the stage of inclusion, immediately after the course of treatment, after 6 months and one year after the start of the study.

**Results.** Patients of the first group showed a statistically significant improvement in the quality of life ( $p < 0.05$ ) one month after the start of the study. After 6 months and after a year, there were no significant differences with the first visit. When comparing the indicators of the second group with the initial visit, a decrease in the quality of life was noted throughout the follow-up ( $p < 0.05$ ). The differences were statistically significant when comparing the two groups with each other at the time of the second visit, but at the third and fourth visits they lost statistical significance.

**Conclusion.** The results obtained indicate that the use of a complex of non-drug methods of treatment for moderate vascular cognitive impairment improves the quality of life of patients.

**Keywords:** moderate cognitive impairment, vascular cognitive impairment, quality of life, non-drug methods, cognitive training

**For citation:** Novikova M.S., Zakharov V.V. The impact of non-drug treatments on the quality of life of patients with non-dementia vascular cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-006>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярная патология является причиной когнитивных нарушений в 20–40% случаев [1, 2]. Обычно процесс когнитивного снижения проходит несколько стадий. Стадия умеренных когнитивных нарушений (УКН) предшествует выраженному когнитивному дефициту. Критериями диагноза «УКН» являются наличие жалоб пациента и/или его близких на когнитивные нарушения, отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную деятельность, результаты нейропсихологических тестов ниже возрастной нормы [3–5].

В последнее время в медицинской литературе все чаще используется понятие «качество жизни» как показатель эффективности лечения. По определению Всемирной организации здравоохранения, качество жизни – оптимальное состояние и степень восприятия отдельными людьми и населением в целом того, как удовлетворяются их потребности и представляются возможности для достижения благополучия и самореализации<sup>1</sup>.

Наличие когнитивных нарушений значительно снижает качество жизни пациентов уже на ранних стадиях, а по мере прогрессирования заболевания – и ухаживающих лиц [6–8]. Крупные зарубежные лонгитудинальные исследования свидетельствуют, что низкое качество жизни и связанные с этим эмоционально-аффективные нарушения могут способствовать еще большему ухудшению когнитивных функций [9, 10].

В лечении когнитивных нарушений применяют как лекарственные, так и нелекарственные методики. Среди немедикаментозных методов наиболее эффективны планирование питания, физические упражнения и когнитивный тренинг [11, 12]. В литературе встречаются единичные работы о влиянии немедикаментозного лечения на качество жизни пациентов с КН. В основном они посвящены когнитивному тренингу и реже – физическим упражнениям [13–16].

В исследовании D. Song et al. участвовало 120 пациентов с УКН, которые были рандомизированы на две группы: первая группа выполняла аэробные упражнения средней интенсивности, вторая группа получала только устные рекомендации. Пациентов дважды тестировали с помощью MoCa-теста – опросника качества жизни при болезни Альцгеймера, гериатрической шкалы

депрессии и Питтсбургского индекса качества сна. В результате исследования у пациентов первой группы было зафиксировано улучшение когнитивных функций, качества жизни, снижение выраженности депрессии, улучшение сна [17].

В качестве сочетанной физической и когнитивной нагрузок применяются танцевальные упражнения. По данным исследования E. Tommasini, пожилые люди, которые занимаются танцами, имеют более высокое качество жизни и когнитивные функции [18]. В другом исследовании участвовало 136 женщин с УКН, которые были рандомизированы на экспериментальную и контрольную группы. Участники экспериментальной группы выполняли танцевальные упражнения в течение 18 нед. Нейропсихологическое тестирование проводилось с помощью MoCa-теста, опросника качества жизни (SF-12) и гериатрической шкалы депрессии (GDS-15) на исходном уровне, на 9-й и 18-й нед. соответственно. Когнитивные функции и качество жизни были выше в группе исследования уже через 9 нед. упражнений [19].

Применение комбинации когнитивного тренинга и аэробных нагрузок проанализировано также в работе H. Jiang et al. 90 пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями после инсульта (средний возраст  $58,00 \pm 3,13$  года) были разделены на экспериментальную ( $n = 45$ ) и контрольную ( $n = 45$ ) группы. Пациенты экспериментальной группы получали когнитивный тренинг и аэробные физические упражнения в наиболее ранний период после инсульта в течение 6 мес. непрерывно, к контрольной группе применялось стандартное реабилитационное лечение. Качество жизни исследовалось с помощью опросника качества жизни после инсульта Stroke Specific Quality Of Life (SS-QOL). После 6 мес. наблюдений экспериментальная группа имела преимущество в оценке качества жизни по сравнению с контрольной группой [20].

В другом исследовании анализировали влияние когнитивного тренинга на качество жизни 52 пациентов с УКН и легкой деменцией. Группа лечения получала 45-минутную когнитивную тренировку два раза в неделю в течение 10 сеансов, контрольная группа участвовала в обучающих семинарах. Лучшие результаты пациенты группы исследования получили по шкалам социального и ролевого функционирования, обусловленного физическим здоровьем [21].

<sup>1</sup> The World Health Organization. Quality of Life (WHOQOL).

В работе F.D. Wolinsky et al. изучалось влияние когнитивного тренинга на качество жизни по SF-36 у пожилых пациентов без выраженных когнитивных нарушений. Достоверное улучшение качества жизни наблюдалось на фоне упражнений на внимание и темп познавательной деятельности [22].

E. Carbone et al. изучали динамику качества жизни у пациентов с деменцией на фоне курса когнитивного тренинга. Пациенты были рандомизированы в группу исследования (n = 123), которая получала курс когнитивного стимулирования, и контрольную группу (n = 102). Качество жизни определялось с помощью опросника Quality of Life – Alzheimer's Disease Scale (шкала качества жизни при болезни Альцгеймера). Через месяц и через 3 мес. после курса лечения сохранялось достоверное улучшение данного показателя [23].

В другом исследовании проводилась сравнительная оценка влияния физических упражнений (йога), когнитивного тренинга, образовательной программы на качество жизни пациентов с УКН. В исследовании участвовало 272 пациента (средний возраст  $75 \pm 8$  лет), которые проходили лечение в течение 50 ч на протяжении 2 нед. Качество жизни пациентов, выполняющих физические упражнения, было выше, чем в других группах [24].

**Целью** нашего исследования было изучить влияние комбинации нелекарственных методов лечения на качество жизни пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности комбинации немедикаментозных методик в коррекции сосудистых УКН. Было исследовано 60 пациентов, которые соответствовали критериям включения: подписанное информированное согласие; возраст старше 40 лет; наличие КН по шкале MoCA (результат менее 26 баллов); наличие синдрома умеренных КН; специфический для цереброваскулярного заболевания «подкорковый» тип когнитивных нарушений с преобладанием нарушений внимания и управляющей функции; нейрорадиологические признаки сосудистого поражения головного

мозга, т. е., по крайней мере, один из следующих: клинически значимая гиперинтенсивность белого вещества (Fazecas 2 или 3), лакунарные инфаркты, церебральные микрокровоизлияния.

Критериями невключения в исследования являлись: тяжелая депрессия (более 20 баллов по шкале депрессии Бека); наличие клинических или нейрорадиологических признаков коморбидного нейродегенеративного заболевания; наличие иного неврологического или психиатрического заболевания (за исключением цереброваскулярного); наличие деменции; тяжелая или нестабильная сопутствующая соматическая патология.

Критериями исключения были отказ пациента от участия, декомпенсация соматической патологии, изменение в ходе исследования проводимой медикаментозной терапии.

Пациенты были рандомизированы на две группы. Первая группа (n = 30) в течение месяца ежедневно получала комплекс нелекарственных методов лечения, включающий диету, физические упражнения, когнитивный тренинг. Вторая группа (n = 30) получила общие устные рекомендации по образу жизни.

Для оценки когнитивных функций использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment – MoCa). Тестирование проводилось на момент включения в исследование, сразу после применения нелекарственных методик, через 6 мес. и через год после начала исследования. Качество жизни оценивалось с помощью опросника для оценки качества жизни Health Status Survey (SF-36). Опросник представляет собой балльную оценку по 8 шкалам: физическое функционирование, ролевая деятельность, физическая боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье, которые формируют два компонента здоровья: физический и психологический. Максимальный результат по каждой из шкал составляет 100 баллов. Чем ниже значение этого показателя, тем хуже качество жизни по рассматриваемой шкале [25].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, №06-22, 16.03.2022.

### Опросник качества жизни SF-36

Вы могли бы оценить свое общее состояние здоровья как:

- 1 = превосходное
- 2 = очень хорошее
- 3 = хорошее
- 4 = удовлетворительное
- 5 = плохое.

2. По сравнению с вашим общим состоянием здоровья год назад, как вы оцениваете его на данный момент?

- 1 = на данный момент значительно лучше, чем год назад
- 2 = на данный момент в некоторой степени лучше (немного лучше), чем год назад



- 3 = практически такое же, как год назад  
 4 = на данный момент немного хуже, чем год назад  
 5 = на данный момент значительно хуже, чем год назад.

3. Вопросы ниже касаются выполнения вами привычных повседневных действий. Ограничивает ли вас на данный момент ваше здоровье в выполнении указанных действий? Если да, то насколько сильно?

Действия	Да, сильно ограничивает	Да, частично ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
Действия, требующие высоких затрат энергии, такие как бег, подъем тяжелых предметов, занятия спортивными нагрузками			
Действия, требующие умеренных затрат энергии, такие как передвижение стола, толкание пылесоса, игра в боулинг или гольф			
Подъем или перенос пакетов с продуктами			
Подъем вверх на несколько этажей			
Подъем вверх на один этаж			
Нагибания, опускание на колени или наклоны вниз			
Прогулка пешком на расстояние больше 1,5 км			
Прогулка пешком на расстояние 500–800 м			
Прогулка пешком на расстояние 100 м			

4. В течение последних 4 нед. сталкивались ли вы с какими-либо из следующих проблем в работе или повседневной деятельности в связи с вашим физическим здоровьем?

a.	Вы провели меньше времени за работой или другими делами	Да	Нет
b.	Вы сделали меньше, чем хотели бы	Да	Нет
c.	Вы не смогли выполнять работу или другие действия определенного рода	Да	Нет
d.	Вы столкнулись с трудностями при выполнении работы или других действий (например, вам пришлось затрачивать дополнительные усилия)	Да	Нет

5. В течение последних 4 нед. сталкивались ли вы с какими-либо из следующих проблем в работе или повседневной деятельности в связи с вашим эмоциональным состоянием (например, в связи с депрессией или тревогой)?

a.	Вы провели меньше времени за работой или другими делами	Да	Нет
b.	Вы сделали меньше, чем хотели бы	Да	Нет
c.	Вы не смогли выполнить работу или другие действия так же тщательно, как обычно	Да	Нет

6. В течение последних 4 нед. в какой степени ваше физическое здоровье или эмоциональное состояние затрудняло проведение вами досуга с семьей, друзьями, соседями или другими группами?

- 1 = совсем нет  
 2 = незначительно  
 3 = умеренно  
 4 = значительно  
 5 = в высшей степени.

7. Насколько интенсивную физическую боль вы испытывали за последние 4 нед. (локализация боли не имеет значения)?

- 1 = вообще не испытывал  
 2 = очень легкую  
 3 = легкую  
 4 = умеренную  
 5 = сильную  
 6 = очень сильную.

8. В течение последних 4 нед. в какой степени боль затрудняла выполнение вами привычной работы (в т. ч. работы вне помещения и домашних дел) (локализация боли не имеет значения)?

- 1 = совсем нет  
2 = незначительно  
3 = умеренно  
4 = значительно  
5 = в высшей степени.

9. Вопросы ниже касаются вашего самочувствия и общего состояния за последние 4 нед. По каждому вопросу дайте один ответ, наилучшим образом отражающий ваше самочувствие. Какую часть времени за последние 4 недели:

Вопрос	Всегда	Почти всегда	Часто	Иногда	Редко	Никогда
a. Вы чувствовали себя полным жизни?						
b. Вы нервничали?						
c. Вы находились в таком унынии, что ничто не могло поднять вам настроение?						
d. Вы чувствовали мир и покой?						
e. Вы были полны энергии?						
f. Вы чувствовали себя упавшим духом и подавленным?						
g. Вы чувствовали себя измотанным?						
h. Вы чувствовали себя счастливым человеком?						
i. Вы чувствовали себя уставшим?						

10. В течение последних 4 нед. какую часть времени ваше физическое здоровье или эмоциональное состояние затрудняло проведение вами досуга (например, посещение друзей, родственников и т.д.)?

- 1 = всегда  
2 = часто  
3 = иногда  
4 = редко  
5 = никогда

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ является для вас каждое из утверждений ниже?

Утверждение	Абсолютно верно	Скорее, верно	Не знаю	Скорее, неверно	Абсолютно неверно
a. Кажется, что я более склонен к заболеваниям, чем другие люди					
b. Я так же здоров, как другие знакомые мне люди					
c. Я ожидаю ухудшения своего здоровья					
d. Мое здоровье в превосходном состоянии					

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент включения в исследования достоверных различий между группами по клинко-демографическим характеристикам и результатами нейропсихологического тестирования не было.

Через месяц после начала исследования показатель МоСА в первой группе изменился с  $22,5 \pm 2,4$  по  $23,7 \pm 2,8$ , во второй группе с  $21,7 \pm 2,4$  по  $21,3 \pm 2,4$  ( $p < 0,05$  при сравнении первой и второй групп). Через полгода показатель в первой группе достиг  $22,6 \pm 2,9$ , во второй группе –  $20,7 \pm 2,8$  ( $p < 0,05$  при сравнении первой и второй групп).

Через год после начала исследования результаты МоСА составили  $21,9 \pm 2,7$  в первой группе и  $20,6 \pm 2,5$  – во второй группе ( $p > 0,05$  при сравнении первой и второй групп) (рис.). При сравнении групп с первым визитом в группе исследования различия были достоверны ( $p < 0,05$ ) через месяц и через год после начала исследования, в контрольной группе – через год после начала исследования.

Динамика результатов оценки качества жизни представлена в табл. 1. В первой группе сразу после прохождения курса немедикаментозного лечения качество жизни улучшилось по нескольким направлениям: физическое функционирование, общее состояние здоровья,

жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное психическим здоровьем, психическое здоровье ( $p < 0,05$  при сравнении с первым визитом). Но через полгода качество жизни снизилось, и достоверных различий с исходным визитом получено не было. Через год показатели физического и ролевого функционирования ухудшились по сравнению с исходным визитом ( $p > 0,05$ ).

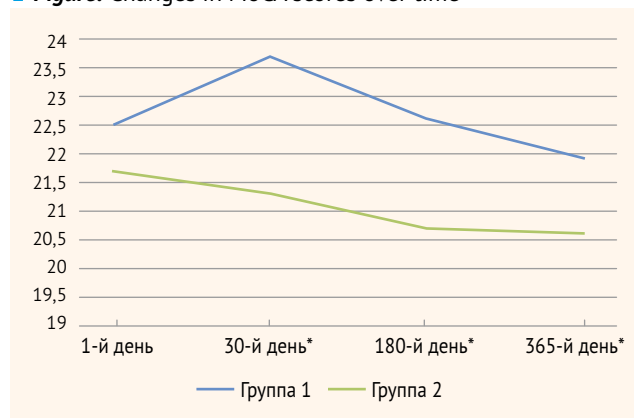
Во второй группе через месяц после включения в исследование отмечено достоверное ухудшение качества жизни (шкалы физического функционирования, жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного психическим здоровьем). Через полгода нарастало ухудшение качества жизни по сравнению с первым визитом ( $p < 0,05$  для физического функционирования, социального функционирования, жизненной активности, ролевого функционирования, обусловленного психическим здоровьем). Через год после начала исследования отмечено дальнейшее снижение качества жизни. Психический компонент здоровья по SF-36 был более подвержен ухудшению.

При сравнении между собой показателей качества жизни первой и второй групп сразу после лечения было достоверное превосходство группы исследования над контрольной по шкалам физического и психического компонентов качества жизни ( $p < 0,05$ ). Но через полгода и год после начала исследования достоверной разницы между группами получено не было.

При сравнении медианы динамики качества жизни были получены следующие результаты (табл. 2). Сразу после лечения отмечено превосходство группы исследования по большей части показателей физического и психического здоровья ( $p < 0,05$ ). Через полгода достоверные отличия были зафиксированы только в динамике ролевого функционирования, обусловленного психическим здоровьем ( $p = 0,014$ ) и жизненной активности ( $p < 0,01$ ). А через год отмечены

● **Рисунок.** Динамика MoCA-теста

● **Figure.** Changes in MoCA scores over time



Примечание. \*  $p < 0,05$ .

достоверные различия в показателях физического функционирования, ролевого функционирования ( $p < 0,01$ ), жизненной активности ( $p = 0,01$ ), ролевого функционирования, обусловленного психическим здоровьем ( $p = 0,012$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, комплекс нелекарственных методов коррекции позволяет повысить качество жизни пациентов с сосудистыми УКН. При анализе полученных данных обращают на себя внимание изначально низкие показатели качества жизни по шкала жизненной активности, общего состояния здоровья, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, сопоставимые в обеих группах на первом этапе. Сразу после курса немедикаментозного лечения наблюдается улучшение когнитивных функций в группе исследования, что соответствует возрастанию качества жизни в данной группе.

● **Таблица 1.** Динамика оценки качества жизни по шкале SF-36

● **Table 1.** Changes in quality of life scores measured by SF-36 scale

Показатель	1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Физическое функционирование	63,5 ± 14,5	67,5 ± 18,7	71,3 ± 12,7**	61,5 ± 18,8**	62,2 ± 16,0	63,7 ± 20,1**	60,5 ± 15,8**	61,1 ± 20,5**
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	56,0 ± 23,4	65,3 ± 23,0	58,3 ± 24,7	64,3 ± 22,3	53,5 ± 24,0	63,5 ± 22,3	55,0 ± 25,8**	57,8 ± 22,0**
Интенсивность боли	88,7 ± 12,8	84,3 ± 18,7	88,2 ± 12,4	83,5 ± 18,2	86,8 ± 13,5	85,8 ± 16,7	87,7 ± 13,3	86,0 ± 14,5
Общее состояние здоровья	54,8 ± 14,9	59,0 ± 22,7	56,6 ± 16,9**	57,5 ± 24,1	54,0 ± 15,8	57,2 ± 24,1	53,3 ± 16,8	54,3 ± 23,9**
Жизненная активность	50,3 ± 14,7	55,8 ± 15,0	60,3 ± 18,2**	52,6 ± 14,8**	57,1 ± 20,1	51,5 ± 15,8**	56,0 ± 20,5	50,2 ± 15,8**
Социальное функционирование	57,2 ± 16,3	64,4 ± 16,9	64,7 ± 18,5**	62,7 ± 15,0**	60,0 ± 18,8	60,8 ± 16,5**	58,1 ± 20,3	59,8 ± 16,7**
Ролевое функционирование, обусловленное психическим здоровьем	61,6 ± 19,6	63,0 ± 24,3	68,4 ± 18,3**	59,5 ± 24,3**	62,5 ± 16,9	58,9 ± 25,5**	62,1 ± 19,4	56,2 ± 25,7**
Психическое здоровье	61,9 ± 16,3	60,8 ± 21,2	64,8 ± 15,8**	60,9 ± 24,3	62,1 ± 14,6	60,0 ± 24,7	61,0 ± 15,2	58,1 ± 25,4**

Примечание. \* Значение  $p < 0,05$  при сравнении показателя между группами; \*\* значение  $p < 0,05$  при сравнении показателя с 1-м визитом.

● **Таблица 2.** Медиана динамики качества жизни  
 ● **Table 2.** Median quality of life changes

Показатель	1-й визит		2-й визит		3-й визит	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Физическое функционирование	5 [3,8; 15,0]*	-5 [-10,0; 0]	0 [-5,0; 5,0]	-5,0 [-5,0; 0]	-2,5 [-5,0; 0]*	-7,5 [-11,3; -5,0]
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	0 [0; 0]*	0 [0; 0]	-2,5 [-5,0; 0]	0 [-5,0; 0]	0 [-5,0; 0]*	-7,5 [-10,0; 0]
Интенсивность боли	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [-1,3; 0]	0 [-0,3; 0]	0 [-6,3; 0]	0 [-1,3; 0]
Общее состояние здоровья	0 [0; 5,0]*	0 [-5,0; 0]	0 [-5,0; 1,25]	0 [-5,0; 0]	-5,0 [-5,0; 0]	0 [-10,0; 0]
Жизненная активность	10 [5,0; 15,0]*	-5,0 [-5,0; 0]	0 [-5,0; 5,0]*	-5,0 [-5,0; 0]	0 [-5,0; 1,3]*	-5,0 [-10,0; 0]
Рольное функционирование, обусловленное психическим здоровьем	6,0 [0; 15,5]*	-5,0 [-5,3; 0]	0 [-3,0; 3,0]*	-5,0 [-6,3; 0]	0 [-4,25; 0]*	-6,0 [-10,0; 0]
Социальное функционирование	5 [0; 11,3]*	0 [-5,0; 0]	0 [-3,0; 5,5]*	0 [-5,0; 0]	0 [-4,3; 5,0]	0 [-10,0; 0]
Психическое здоровье	1 [0; 8,5]*	0 [0; 0]	0 [-4,3; 0,5]	0 [-2,8; 0]	-0,5 [-5,0; 0]	0 [-5,0; 0]

Примечание. \* Значение  $p < 0,05$  при сравнении показателя между группами.

Пациенты группы исследования имели лучшие результаты по шкалам физического функционирования, жизненной активности. Это может быть обусловлено применением комплексного лечения, включающего физические упражнения. Увеличение физического компонента качества жизни также может быть связано с тем, что пациенты, выполняя физические аэробные упражнения, находились вне дома. По данным ряда исследований, этот фактор является значимым [26, 27].

В контрольной группе на протяжении лечения наблюдалось снижение качества жизни. Хотя пациенты группы также однократно получали рекомендации по ведению образа жизни, значительного улучшения это не принесло. Это может быть связано с тем, что пациенты контрольной группы не получали контроля и обратной связи в выполнении нелекарственных методик, и, как показывает настоящее исследование, одной мотивации пациента оказалось недостаточно [28].

Авторами обсуждается взаимосвязь между когнитивными функциями и качеством жизни у пациентов [29]. В нашем исследовании отмечено одновременное возрастание качества жизни и улучшение когнитивных функций. Эффективность комплекса нелекарственных методик может объясняться повышением экспрессии нейротрофических факторов и активацией нейро- и синаптогенеза [30, 31].


В долгосрочной перспективе отмечено постепенное снижение качества жизни и когнитивных функций в обеих группах. Это может быть связано с коротким курсом систематического немедикаментозного лечения.

В настоящем исследовании впервые изучены нелекарственные методики в нозологически гомогенной группе пациентов с сосудистой патологией. Важным преимуществом исследования является длительный период наблюдения, особенно после прекращения лечения. Ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки и недолгий срок лечения.

Учитывая эффективность нелекарственных методов в коррекции сосудистых УКН и повышение качества жизни пациентов, интересным представляются более длительные курсы лечения на масштабных выборках.

Полученные результаты позволяют рекомендовать комплекс нелекарственных методов для повышения качества жизни пациентов с УКН.

## ВЫВОДЫ

Комбинация нелекарственных методов лечения эффективна в коррекции недементных сосудистых нарушений и способствует повышению качества жизни пациентов. 

Поступила / Received 11.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2023

Принята в печать / Accepted 31.01.2023

## Список литературы / References

1. Rundek T, Tolea M, Arik T, Fagerli E.A., Camargo C.J. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):68–88. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>.
2. Парфенов В.А., Кулеш А.А. Цереброваскулярное заболевание с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):121–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121091121>.
3. Parfenov V.A., Kulesh A.A. Cerebrovascular disease with neurocognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(9):121–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121091121>.
4. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Богослепова А.Н., Доронина О.Б., Захаров В.В., Колоколов О.В. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4–12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>.
5. Kulesh A.A., Emelin A.Yu., Bogoslepova A.N., Doronina O.B., Zakharov V.V., Kolokolov O.V. et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4–12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>.
6. Lokshina A.B., Zakharov V.V., Grishina D.A., Koberskaya N.N., Mkhitarian E.A., Posohov 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>.



5. Локшина А.Б., Захаров В.В., Вахнина Н.В. Современные аспекты диагностики и лечения когнитивных нарушений (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):83–89. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-83-89>.
- Lokshina A.B., Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive impairments (literature review). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):83–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-83-89>.
6. Teng E., Tassniyom K., Lu P.H. Reduced quality-of-life ratings in mild cognitive impairment: analyses of subject and informant responses. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(12):1016–1025. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e31826ce640>.
7. Локшина А.Б., Гришина Д.А. Терапия некоррелятивных невро-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132–138. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-132-138>.
- Lokshina A.B., Grishina D.A. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-132-138>.
8. Hill N.L., McDermott C., Mogle J., Munoz E., DePasquale N., Wion R., Whitaker E. Subjective cognitive impairment and quality of life: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(12):1965–1977. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001636>.
9. Chandler M.J., Locke D.E., Crook J.E., Fields J.A., Ball C.T., Phatak V.S. et al. Comparative Effectiveness of Behavioral Interventions on Quality of Life for Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e193016. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3016>.
10. Seeher K., Low L.F., Reppermund S., Brodaty H. Predictors and outcomes for caregivers of people with mild cognitive impairment: a systematic literature review. *Alzheimers Dement*. 2013;9(3):346–355. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.01.012>.
11. Фанталис Д., Преображенская И.С. Когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения и их влияние на послеоперационную реабилитацию нейрохирургических пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):35–40. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-35-40>.
- Fantalis D., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive, emotional and motor disorders and their impact on the postoperative rehabilitation of neurosurgical patients. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-35-40>.
12. Гришина Д.А., Локина А.Б. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2021;2(2):45–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-45-54>.
- Grishina D.A., Lokshina A.B. Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairments. *Meditinskiy Sovet*. 2021;2(2):45–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-45-54>.
13. Старчина Ю.А., Захаров В.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):113–118. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-113-118>.
- Starchina Yu.A., Zakharov V.V. Cognitive impairment in hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):113–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-113-118>.
14. Парфенов В.А. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):97–102. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-97-102>.
- Parfenov V.A. Management of patients with cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):97–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-97-102>.
15. Sun Y., Zhang X., Wang Z. Comparative Effectiveness of 3 Settings of Cognitive Stimulation Therapy on Cognition and Quality of Life for People With Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2022;23(3):461–467.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.11.015>.
16. Dauwan M., Begemann M.J.H., Slot M.I.E., Lee E.H.M., Scheltens P., Sommer I.E.C. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2021;268(4):1222–1246. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09493-9>.
17. Song D., Yu D.S.F. Effects of a moderate-intensity aerobic exercise programme on the cognitive function and quality of life of community-dwelling elderly people with mild cognitive impairment: A randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2019;93:97–105. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.02.019>.
18. Tommasini E., Cipriani E., Antonietti A., Galvani C. Correlations Between Physical Activity Level, Quality of Life, and Cognitive Performance in Elderly Individuals Engaging in Multi-Year Dance Activities. *J Dance Med Sci*. 2022;26(1):34–40. <https://doi.org/10.12678/1089-313X.031522e>.
19. Chang J., Zhu W., Zhang J., Yong L., Yang M., Wang J., Yan J. The Effect of Chinese Square Dance Exercise on Cognitive Function in Older Women With Mild Cognitive Impairment: The Mediating Effect of Mood Status and Quality of Life. *Front Psychiatry*. 2021;12:711079. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.711079>.
20. Jiang H., Li H., Wang Z., Xia X., Su Q., Ma J. Effect of Early Cognitive Training Combined with Aerobic Exercise on Quality of Life and Cognitive Function Recovery of Patients with Poststroke Cognitive Impairment. *J Healthc Eng*. 2022;2022:9891192. <https://doi.org/10.1155/2022/9891192>.
21. Kazazi L., Shati M., Mortazavi S.S., Nejati V., Foroughan M. The impact of computer-based cognitive training intervention on the quality of life among elderly people: a randomized clinical trial. *Trials*. 2021;22(1):51. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-05008-4>.
22. Wolinsky F.D., Unverzagt F.W., Smith D.M., Jones R., Stoddard A., Tennstedt S.L. The ACTIVE cognitive training trial and health-related quality of life: protection that lasts for 5 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(12):1324–1329. <https://doi.org/10.1093/geron/61.12.1324>.
23. Carbone E., Gardini S., Pastore M., Piras F., Vincenzi M., Borella E. Cognitive Stimulation Therapy for Older Adults With Mild-to-Moderate Dementia in Italy: Effects on Cognitive Functioning, and on Emotional and Neuropsychiatric Symptoms. *J Gerontol B Psychol Soc Sci*. 2021;76(9):1700–1710. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbab007>.
24. McKinnon A.C., Beath A.P., Naismith S.L. Relationships between sleep quality, depressive symptoms and MCI diagnosis: A path analysis. *J Affect Disord*. 2019;256:26–32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.045>.
25. Jenkinson C. The SF-36 physical and mental health summary measures: an example of how to interpret scores. *J Health Serv Res Policy*. 1998;3(2):92–96. <https://doi.org/10.1177/135581969800300206>.
26. Petersen J., Austin D., Mattek N., Kaye J. Time Out-of-Home and Cognitive, Physical, and Emotional Wellbeing of Older Adults: A Longitudinal Mixed Effects Model. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0139643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139643>.
27. Ashida T., Kondo N., Kondo K. Social participation and the onset of functional disability by socioeconomic status and activity type: The JAGES cohort study. *Prev Med*. 2016;89:121–128. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.05.006>.
28. Laver K.E., Crotty M., Low L.F., Clemson L., Whitehead C., McLoughlin J. et al. Rehabilitation for people with dementia: a multi-method study examining knowledge and attitudes. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):531. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01940-x>.
29. Phyto A.Z.Z., Gonzalez-Chica D.A., Stocks N.P., Storey E., Woods R.L., Murray A.M. et al. The Utility of Assessing Health-Related Quality of Life to Predict Cognitive Decline and Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(2):895–904. <https://doi.org/10.3233/JAD-201349>.
30. Molendijk M.L., Spinhoven P., Polak M., Bus B.A., Penninx B.W., Elzinga B.M. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N = 9484). *Mol Psychiatry*. 2014;19(7):791–800. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.105>.
31. Преображенская И.С., Фанталис Д., Абдышова С.А., Киндарова А.А. Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;35(3):68–77. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-35-68-77>.
- Preobrazhenskaya I.S., Fantalis D., Abdysheva S.A., Kindarova A.A. Non-drug therapies for cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;35(3):68–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-35-68-77>.

### Информация об авторах:

**Новикова Мария Сергеевна**, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; nov5656@yandex.ru

**Захаров Владимир Владимирович**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; zakharovenator@gmail.com

### Information about the authors:

**Maria S. Novikova**, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; nov5656@yandex.ru

**Vladimir V. Zakharov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; zakharovenator@gmail.com

# Обоснованная терапия додементных когнитивных нарушений блокаторами кальциевых каналов

Ю.В. Житкова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>, [zhitkova@mail.ru](mailto:zhitkova@mail.ru)

<sup>1</sup> Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, д. 12а

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 49

## Резюме

Додементные когнитивные нарушения являются важной частью спектра когнитивных нарушений как наиболее перспективные в плане предотвращения конверсии в деменцию. Вместе с тем лечение додементных когнитивных нарушений представляет определенные трудности в связи с отсутствием четких лекарственных стратегий с высоким уровнем доказательности. Согласно действующим клиническим рекомендациям первоочередное значение в лечении додементных когнитивных нарушений имеет коррекция модифицируемых факторов риска прогрессирования когнитивных нарушений и нелекарственные методы терапии. Тем не менее существует большая потребность в получении доказательств патогенетически обоснованного применения лекарств с потенциально эффективным механизмом действия. Универсальным и ранним патогенетическим событием при многих заболеваниях ЦНС, приводящих к развитию когнитивных нарушений, в т. ч. болезни Альцгеймера, является дисгомеостаз кальция. В этой связи применение лекарств, регулирующих обмен кальция в нейронах в лечении пациентов с додементными когнитивными нарушениями, особенно препаратов с высокой проникающей способностью в мозговой кровоток, является потенциально обоснованным. В статье проведен обзор данных современных исследований, изучающих эффективность и безопасность нимодипина – селективного блокатора кальциевых каналов II класса. Приведены примеры использования нимодипина в лечении и профилактике додементных синдромов различного генеза: болезни Альцгеймера, хронической церебральной гипоперфузии, постлучевой и послеоперационной когнитивной дисфункции и др. Приведены экспериментальные данные о применении нимодипина в профилактике послеоперационного делирия у пожилых и в терапии некогнитивных неврологических расстройств. Дано обоснование перспектив расширения области применения и направления для дальнейшего исследования нимодипина.

**Ключевые слова:** дисгомеостаз Ca<sup>2+</sup>, болезнь Альцгеймера, некогнитивные неврологические расстройства, послеоперационный делирий, нимодипин

**Для цитирования:** Житкова Ю.В. Обоснованная терапия додементных когнитивных нарушений блокаторами кальциевых каналов. *Медицинский совет.* 2023;17(3):38–43. <https://doi.org/10.21518/ms2023-067>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Substantiated therapy of pre-dementia cognitive impairment with calcium-channel blockers

Yuliya V. Zhitkova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>, [zhitkova@mail.ru](mailto:zhitkova@mail.ru)

<sup>1</sup> Interregional Clinical Diagnostic Center; 12a, Karbishev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia

<sup>2</sup> Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

## Abstract

Pre-dementia cognitive impairments are a significant part of a cognitive impairment range, considered the most perspective in terms of conversion into dementia prevention. At the same time pre-dementia cognitive impairment treatment presents certain difficulties in connection with the absence of precise medicinal strategies with the high evidence level. According to current clinical recommendations, the priority in cognitive pre-dementia treatment lies in the correction of modifiable risk factors of cognitive impairment progression and non-drug therapy methods. Nevertheless, there is a great need in receiving the proofs of pathogenetically justified use of drugs with a potentially effective mechanism of action. Universal and early pathogenetical mechanism of many diseases of central nervous system, leading to the development of cognitive impairments, including Alzheimer's disease, is Ca<sup>2+</sup> dyshomeostasis. In this connection, the use of drugs, regulating Ca<sup>2+</sup> metabolism in neurons in treatment of patients with pre-dementia cognitive impairments, especially high brain penetrance drugs, is potentially well-grounded. The article gives the data review of modern researches, studying the efficiency and safety of nimodipin – a selective Ca<sup>+</sup> channel blocker of the 2 class. The article provides examples of the use of nimodipin in treatment and prevention of pre-dementia syndroms of various genesis: Alzheimer's disease, chronic brain hypoperfusion damage, post-radiation and postoperative cognitive dysfunction, etc. The article presents experimental data about nimodipin use in epy prevention of postoperative delirium in elderly people and in epy treatment of non-cognitive neurological disorders. Justification of the perspectives of the application area extension and directions for the further research of nimodipin are as well given in the article.

**Keywords:** Ca<sup>2+</sup> dyshomeostasis, Alzheimer's disease, non-cognitive neurological disorders, postoperative delirium, nimodipine

**For citation:** Zhitkova Yu.V. Substantiated therapy of pre-dementia cognitive impairment with calcium-channel blockers. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-067>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно прогнозам ВОЗ, численность пожилого населения прогрессивно увеличивается во всем мире и одновременно растет количество возраст-ассоциированных заболеваний, в частности когнитивных нарушений. Среди причин тяжелых когнитивных нарушений лидирует болезнь Альцгеймера, являющаяся на сегодняшний день неизлечимым, приводящим к глубокой инвалидности страданием. При отсутствии радикальных методов лечения приобретает особое значение рациональное и обоснованное использование имеющихся на сегодняшний день средств немедикаментозной и медикаментозной поддержки пациентов с когнитивными нарушениями.

Подходы к терапии когнитивных нарушений принципиально различаются в зависимости от степени тяжести когнитивного снижения, влияния когнитивных нарушений на повседневную активность пациента, а также наличия сопутствующих заболеваний [1]. На стадии деменции основу терапии большинства нозологических форм когнитивных нарушений составляют т. н. базисные антидементные препараты: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин. Все они обладают высокой степенью доказательности в отношении уменьшения клинических проявлений когнитивных и нейропсихиатрических симптомов деменции, улучшения качества жизни пациентов, снижения нагрузки на ухаживающих лиц. Однако, несмотря на появление публикаций, показывающих потенциал базисных антидементных препаратов в лечении когнитивных нарушений на стадии, не достигающей степени деменции [2–5], рутинное их применение в лечении додементных когнитивных нарушений не рекомендовано ввиду отсутствия убедительного уровня доказательств [1]. Современные рекомендации по лечению когнитивных нарушений на додементной стадии акцентируются на коррекции модифицируемых факторов риска прогрессирования когнитивных нарушений и немедикаментозных воздействиях, таких как диета, физическая активность и стимулирование познавательных функций [1]. В то же время именно додементная стадия когнитивных расстройств вызывает наибольший интерес как максимально перспективная терапевтическая мишень в плане сохранения самостоятельности пациента, отдаления периода инвалидности. На сегодняшний день нет доказанных фармакологических методов предотвращения перехода додементных когнитивных нарушений в деменцию, тем не менее первоочередной задачей в ведении пациента с додементными когнитивными нарушениями является использование всех известных подходов, минимизирующих клинические проявления и повышающих адаптацию пациента, включая применение патогенетически обосно-

ванных лекарственных средств. Одним из таких лекарств, получившим широкое применение в реальной клинической практике, является селективный блокатор кальциевых каналов II класса нимодипин (Нимопин, «ЕСКО ФАРМА», ООО). С целью улучшения когнитивных функций, в т. ч. у пожилых пациентов, рекомендованный режим приема Нимопина 30 мг три раза в сутки внутрь независимо от приема пищи длительным курсом, максимальная продолжительность которого неограниченна. Для снижения риска нежелательных явлений интервалы между приемами разовой дозы Нимопина должны составлять не менее 4 ч. Использование Нимопина рекомендовано как в режиме монотерапии на стадии додементных когнитивных нарушений, так и в качестве адъювантной терапии на стадии деменции совместно с базисными антидементными препаратами. Известно, что нозологический спектр додементных когнитивных нарушений очень широк, и в этой связи возникает вопрос об обоснованном применении селективных блокаторов кальциевых каналов, в частности нимодипина (Нимопин), в лечении когнитивных нарушений различного генеза, особенно болезни Альцгеймера как самой распространенной причины деменции.

## БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И КАЛЬЦИЕВЫЙ ДИСГОМЕОСТАЗ

Несмотря на то что болезнь Альцгеймера изучают уже более ста лет, до сих пор неизвестны причины возникновения данной патологии. Гипотеза о том, что нарушение регуляции кальция приводит к нейродегенерации, впервые была предложена доктором Хачатуряном в середине 80-х гг. [6, 7] на основании предшествующих важных экспериментальных исследований [8, 9]. Он предположил, что устойчивый дисбаланс клеточного кальция может нарушить нормальные функции нейронов, что в конечном итоге приведет к нейродегенеративным заболеваниям, включая болезнь Альцгеймера. Сохранение внутриклеточного гомеостаза кальция имеет важное значение для функции нейронов, их выживания и является основным компонентом синаптической передачи [10]. Нейрональная передача сигналов кальция включает сложное взаимодействие между притоком кальция через плазматическую мембрану через потенциалзависимые кальциевые каналы, NMDA-рецепторы и высвобождением кальция из внутриклеточных запасов посредством инозитола [11]. Связь между патогенезом болезни Альцгеймера и кальцием была продемонстрирована в работе N. Arispe в 1993 г. [12], где было показано, что возрастные изменения в митохондриях нейронов и дефицит энергии в клетке способствуют повышенной экспозиции фосфатидилсерина на клеточной мембране, что в свою очередь увеличивает способность

амилоида  $\beta$  связываться с клеточной мембраной, встраиваться в нее и образовывать кальцийпропускающие каналы, что в конечном счете приводит к входу кальция в клетки и смерти нейронов. Другая потенциальная связь кальция и болезни Альцгеймера была показана на пациентах с наследственной формой болезни Альцгеймера, имеющих мутации в белках пресенилинах. В норме пресенилины выполняют роль пассивных каналов утечки кальция из эндоплазматического ретикулума, а некоторые ассоциированные с болезнью Альцгеймера мутации нарушают данную функцию пресенилинов, вызывая тем самым переполнение эндоплазматического ретикулума кальция, нарушают работу депо-управляемого входа кальция в клетку [13–22]. Однако, несмотря на то что уже более 30 лет сообщалось о различных видах нарушений обмена кальция в нейронах при болезни Альцгеймера [23], постулировалась гипотеза «амилоидного каскада», согласно которой продукция амилоида  $\beta$  в головном мозге нейротоксична и вызывает атрофию нейронов и деменцию, а амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубочки были приняты за основные патологические признаки заболевания. Тем не менее испытания лекарств, нацеленных на амилоид  $\beta$ , в большинстве случаев оказались безуспешными. На сегодняшний день многие исследования показали, что  $\text{Ca}^{2+}$ -дисгомеостаз и потеря синапсов являются ранним событием, лежащим в основе цитотоксичности нейронов, и возникают раньше, чем отложение бляшек и нейрофибриллярных клубочков [24–28]. Двухлетнее наблюдение за пациентами, принимающими различные блокаторы кальциевых каналов, показало снижение риска развития деменции, психотических и аффективных расстройств [29]. При этом риски развития неврологических и психических заболеваний были на 12% ниже у лиц, принимающих селективные блокаторы кальциевых каналов с высокой проникающей способностью в мозговой кровоток, например нимодипин. У пациентов, которым неврологический или психиатрический диагноз был выставлен до начала приема селективных блокаторов кальциевых каналов, наблюдалось клинически значимое улучшение. Таким образом, несмотря на то что до сих пор нет единого мнения о молекулярных механизмах перегрузки нейронов кальцием, вызывающей ремоделирование сигнальных путей с эксайтотоксичностью и нарушением памяти при болезни Альцгеймера, препараты, направленные на коррекцию аномалий обмена кальция, могут обеспечить альтернативную терапевтическую стратегию, а возможно, и профилактику болезни Альцгеймера.

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРОВ Кальциевых каналов: настоящее и будущее

Современное понимание патогенеза многих заболеваний, приводящих к когнитивным нарушениям, свидетельствует об общности ключевых звеньев патофизиологического континуума, таких как ишемия, нейровоспаление, апоптоз, амилоидоз и др., что открывает возможность использовать единые стратегии терапии. Традиционное применение нимодипина в лечении вазоспазма для улуч-

шения исходов церебральной ишемии и субарахноидального кровоизлияния хорошо себя зарекомендовало и широко используется. Недавнее исследование показало способность нимодипина не просто улучшать мозговое кровообращение пациентов после субарахноидального кровоизлияния, но и восстанавливать ишемически поврежденные нейроны и когнитивные функции [30]. Данные других исследований [31, 32] свидетельствуют о том, что блокатор кальциевых каналов L-типа нимодипин полезен для предотвращения когнитивных нарушений, связанных с диабетической энцефалопатией, посредством модуляции нарушенного гомеостаза кальция. Предварительные исследования показывают, что нимодипин может также улучшать кальций-зависимые формы синаптической пластичности в гиппокампе крыс с диабетом и его введение животным с диабетом снижает выработку активных форм кислорода и перекисное окисление липидов [32].

Универсальным ответом на повреждение тканей и важнейшим фактором многих заболеваний ЦНС является нейровоспаление [33]. Лечение нимодипином приводило к улучшению синаптической функции, пространственной памяти и снижению провоспалительных маркеров у крыс с хроническим нейровоспалением [34]. Дисгомеостаз кальция приводит также к нарушению фолдинга белков, накоплению неправильно свернутых белков в эндоплазматическом ретикулуме. Для восстановления гомеостаза эндоплазматического ретикулума клетки обладают высокоспецифичной системой контроля качества, называемой ответом на разворачивание белка, или *unfold protein response* (UPR). В случае длительного стресса эндоплазматического ретикулума или неисправности UPR активируется передача сигналов апоптоза, опосредованного CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein (CHOP) и binding immunoglobulin protein (BiP). В исследовании, изучающем стресс эндоплазматического ретикулума методом стереотаксической хирургии, крысам вводили микроинъекции амилоида  $\beta$  в энторинальную кору, а затем в течение одной недели ежедневно вводили 30 мкг исрадипина, нимодипина или плацебо. У крыс, получивших дозу амилоида, развилось пассивное избегание, дефицит памяти и узнавания по сравнению с контрольной группой, повысился уровень BiP и CHOP в гиппокампе, снизилась активность protein disulfide isomerase (PDI) и уровень глутатиона. Однако лечение блокаторами кальциевых каналов привело к полному регрессу клинических симптомов, восстановлению активности PDI и глутатиона до уровня группы контроля [35]. Результаты другого исследования показали, что нимодипин оказывает нейропротективный эффект и защищает мозг от хронического гипоперфузионного повреждения и связанных с ним когнитивных нарушений путем подавления аутофагии и активации сигнального пути Akt/CREB [36]. Нейропротективный эффект нимодипина подтвержден также в исследованиях, изучавших эффективность превентивного применения нимодипина в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции у старых крыс [37, 38]. В сравнительно недавно опубликованных работах показано, что применение комбинированной



терапии нимодипином совместно с акупунктурой у пациентов с легкими когнитивными нарушениями после ишемического инсульта [39] и нимодипином в комбинации с розувастатином у пациентов с болезнью мелких сосудов показало лучший результат в отношении улучшения когнитивных функций в сравнении с монотерапией [40]. Полученные данные подчеркивают преимущества комплексного подхода в лечении пациентов с додементными когнитивными нарушениями, включающего коррекцию факторов риска, этиотропную и патогенетическую терапию. Важным открытием явилась способность нимодипина предотвращать развитие когнитивных нарушений после облучения головного мозга [41]. Лучевая терапия, как известно, используется в комплексном лечении опухолей головного мозга, но часто дает осложнения в виде когнитивного снижения, молекулярные механизмы развития которого четко не определены. Протективное действие нимодипина у пациентов, подвергшихся лучевой терапии, создает перспективы для улучшения исходов лечения и повышения качества жизни пациентов. Другое исследование показало профилактическое действие нимодипина в отношении развития послеоперационного делирия у пожилых пациентов, перенесших общий наркоз [42]. Пациентам группы наблюдения вводили внутривенно нимодипин 7,5 мг/ч за 30 мин до анестезии, в то время как группе контроля вводили равный объем физиологического раствора. Несколько раз в течение операции и после ее завершения проводили забор крови для исследования газового состава крови с расчетом показателей церебрального кислородного обмена, измеряли уровень белков S100b и GFAP – важнейших биомаркеров повреждения ткани мозга. В группе лечения частота послеоперационного делирия была статистически значимо меньше, уровень белков S100b и GFAP был ниже в сравнении с контрольной группой. Авторы предположили связь протективного действия нимодипина с уменьшением апоптоза и улучшением церебрального метаболизма кислорода. В исследовании L. Moreno 2018 г. [43] были разработаны и впервые использованы пегилированные наночастицы в качестве пероральных носителей нимодипина NMD-NP/PEG, что в семь раз увеличило его пероральную биодоступность. Авторами также было продемонстрировано защитное действие NMD-NP/PEG против нарушений памяти, вызванных хроническим введением кортикостерона у мышей. Интересные данные были получены в исследовании, изучавшем влияние нимодипина на восстановление неврологических функций при рассеянном склерозе. У крыс с экспериментальной моделью рассеянного склероза на фоне терапии нимодипином улучшалась оксигенация и перфузия ткани мозга, уменьшался процесс демиелинизации, восстанавливались нарушенные двигательные функции [44]. Возможно, область применения нимодипина не ограничится лечением вазоспазма и когнитивных нарушений, полученные данные открывают возможности для перепрофилирования нимодипина в средство помощи пациентам с рассеянным склерозом. Отдельного внимания заслуживает обсуждение безопасности применения нимодипина у пациентов с хронической церебраль-

ной гипоперфузией, особенно у пожилых. Вызванная нимодипином артериальная гипотензия способна усугубить церебральную гипоперфузию, нарушить цереброваскулярный резерв и спровоцировать острую ишемию мозга либо существенно усилить клинические проявления хронического нарушения мозгового кровообращения. В этой связи данной категории пациентов нимодипин может быть противопоказан либо должен применяться с особой осторожностью. В то же время в эксперименте на мышах было показано, что острая артериальная гипотензия, вызванная нимодипином, протекала без когнитивных нарушений в отличие от артериальной гипотензии, вызванной нитроглицерином [45]. По-видимому, даже в условиях острой гипотензии нимодипин сохраняет свои протективные свойства и выступает как потенциальное средство сохранения когнитивных функций.

Однако высокий интерес к нимодипину в связи с появлением новых данных об эффективности в лечении когнитивных нарушений и не только спровоцировал и рост числа необоснованных назначений. Аргентинские ученые провели оригинальное исследование среди врачей, которых рандомно поделили на две группы: первой группе была предоставлена полная доказательная информация о нимодипине, второй – только общая информация о риске передозировки нимодипина у пожилых. В результате в течение 6 мес. количество необоснованных назначений нимодипина снизилось в обеих группах, но в первой группе на 11,3% больше, чем во второй. Кроме того, экономическая годовая выгода составила 234 893,35 долл. (95% ДИ, от 225 565,35 до 237 112,30 долл.) [46]. Настоящее исследование демонстрирует рациональный подход к назначению нимодипина, основанный на анализе доказательной базы данных и конкретной клинической ситуации, что делает применение нимодипина рентабельным и обоснованным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день сохраняется острая потребность в разработке таргетной терапии большинства нозологических форм когнитивных нарушений, особенно на додементной стадии. Данные многочисленных исследований указывают на высокий потенциал селективного блокатора кальциевых каналов нимодипина (Нимопин) в лечении и профилактике неврологических и нейропсихиатрических синдромов, связанных с дисгомеостазом кальция, в т. ч. додементных стадий болезни Альцгеймера. Эффективность и безопасность нимодипина в лечении додементных когнитивных нарушений различного генеза, показанная многими исследователями, побуждает инициировать рандомизированные клинические исследования для получения более убедительной доказательной базы, а также открывает перспективы для новых исследований по расширению области применения нимодипина.



Поступила / Received 09.02.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2023  
Принята в печать / Accepted 10.03.2023

## Список литературы / References

1. Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г., Левин О.С., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю. и др. *Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации*. 2020. 317 с. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/890/original/Клинические\\_рекомендации\\_Когнитивные\\_расстройства\\_у\\_лиц\\_пожилого\\_и\\_старческого\\_возраста.pdf?1614860915](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/890/original/Клинические_рекомендации_Когнитивные_расстройства_у_лиц_пожилого_и_старческого_возраста.pdf?1614860915).
2. Ткачева О.Н., Yakhno N.N., Neznakov N.G., Levin O.S., Gusev E.I., Martynov M.Yu. et al. *Cognitive disorders in elderly and senile patients: clinical guidelines*. 2020. 317 c. (In Russ.) Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/890/original/Клинические\\_рекомендации\\_Когнитивные\\_расстройства\\_у\\_лиц\\_пожилого\\_и\\_старческого\\_возраста.pdf?1614860915](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/890/original/Клинические_рекомендации_Когнитивные_расстройства_у_лиц_пожилого_и_старческого_возраста.pdf?1614860915).
3. Мхитарян Э.А., Чердак М.А. Возможности дифференциальной диагностики и лечения болезни Альцгеймера на стадии умеренного когнитивного расстройства. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(23):22–28. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/89d/Mhitarayan.pdf>.
4. Mkhitarayan E.A., Cherdak M.A. New Options for Differential Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease at the Stage of Mild Cognitive Impairment. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(23):22–28. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/89d/Mhitarayan.pdf>.
5. Пилипович А.А. Мемантин в терапии когнитивных расстройств. *Доктор Ру*. 2017;8(137):50–58. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/en/catalog/psikhiatriya/memantin-v-terap>.
6. Pilipovich A.A. Memantine in the Treatment of Cognitive Disorders. *Doctor Ru*. 2017;8(137):50–58. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/en/catalog/psikhiatriya/memantin-v-terap>.
7. Russ T.C., Morling J.R. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.2(9):CD009132. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009132.pub2>.
8. Raschetti R., Albanese E., Vanacore N., Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: A systematic review of randomised trials. *PLoS Med*. 2007;4(11): e338. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040338>.
9. Khachaturian Z.S. Hypothesis on the regulation of cytosol calcium concentration and the aging brain. *Neurobiol Aging*. 1987;8:345–346. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(87\)90073-x](https://doi.org/10.1016/0197-4580(87)90073-x).
10. Khachaturian Z.S. Calcium, membranes, aging, and Alzheimer's disease. Introduction and overview. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;568:1–4. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb12485.x>.
11. Landfield P.W., Pittler T.A. Prolonged Ca<sup>2+</sup>-dependent after hyperpolarizations in hippocampal neurons of aged rats. *Science*. 1984;226:1–4. <https://doi.org/10.1126/science.6494926>.
12. Landfield P.W. Increased calcium current hypothesis of brain aging. *Neurobiol Aging*. 1987;8:346–347. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(87\)90074-1](https://doi.org/10.1016/0197-4580(87)90074-1).
13. Berridge M.J. Neuronal calcium signaling. *Neuron*. 1998;21(1):13–26. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80510-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80510-3).
14. Bezprozvanny I., Mark P., Mattson Neuron Calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 2008;31(9):454–463. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.005>.
15. Arispe N., Rojas E., Pollard H.B. Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes: blockade by tromethamine and aluminum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(2):567–571. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.2.567>.
16. Ito E., Oka K., Etcheberrygaray R., Nelson T.J. Internal Ca<sup>2+</sup> mobilization is altered in fibroblasts from patients with Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(2):534–538. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.2.534>.
17. Leissring M.A., Paul B.A., Parker I., Cotman C.W. Alzheimer's presenilin-1 mutation potentiates inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated calcium signaling in *Xenopus* oocytes. *J Neurochem*. 1999;72(3):1061–1068. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0721061.x>.
18. Stutzmann G.E., Caccamo A., LaFerla F.M., Parker I. Dysregulated IP3 signaling in cortical neurons of knock-in mice expressing an Alzheimer's-linked mutation in presenilin1 results in exaggerated Ca<sup>2+</sup> signals and altered membrane excitability. *J Neurosci*. 2004;24(2):508–513. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4386-03.2004>.
19. Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A., Oddo S. Enhanced ryanodine receptor recruitment contributes to Ca<sup>2+</sup> disruptions in young, adult, and aged Alzheimer's disease mice. *J Neurosci*. 2006;26(19):5180–5189. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0739-06.2006>.
20. Leissring M.A., Akbari Y., Fanger C.M., Cahalan M.D. Capacitative calcium entry deficits and elevated luminal calcium content in mutant presenilin-1 knockin mice. *J Cell Biol*. 2000;149(4):793–798. <https://doi.org/10.1083/jcb.149.4.793>.
21. Yoo A.S., Cheng I., Chung S., Grenfell T.Z. Presenilin-mediated modulation of capacitative calcium entry. *Neuron*. 2000;27(3):561–572. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00660-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00660-0).
22. Nelson O., Tu H., Lei T., Bentahir M. Familial Alzheimer disease-linked mutations specifically disrupt Ca<sup>2+</sup> leak function of presenilin 1. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1230–1239. <https://doi.org/10.1172/JCI30447>.
23. Nelson O., Supnet C., Liu H., Bezprozvanny I. Familial Alzheimer's disease mutations in presenilins: effects on endoplasmic reticulum calcium homeostasis and correlation with clinical phenotypes. *J Alzheimers Dis*. 2010;21(3):781–793. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100159>.
24. Zhang H., Sun S., Herreman A., De Strooper B. Role of presenilins in neuronal calcium homeostasis. *J Neurosci*. 2010;30(25):8566–8580. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1554-10.2010>.
25. Nelson O., Supnet C., Tolia A., Horre K. Mutagenesis mapping of the presenilin 1 calcium leak conductance pore. *J Biol Chem*. 2011;286(25):22339–22347. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.243063>.
26. Peterson C., Gibson G., Blass J. Altered calcium uptake in cultured skin fibroblasts from patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1985;312:1063–1065. <https://doi.org/10.1056/NEJM198504183121618>.
27. Понугаева Е.А., Власова О.Л., Безprozvanny И.Б. Роль внутриклеточного кальция в развитии патогенеза болезни Альцгеймера. *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки*. 2014;189(1):79–90. Режим доступа: [https://phymath.spbstu.ru/userfiles/files/volume/ph\\_1\\_2014.pdf](https://phymath.spbstu.ru/userfiles/files/volume/ph_1_2014.pdf).
28. Popugayeva E.A., Vlasova O.L., Bezprozvanny I.B. The role of intracellular calcium in the development of Alzheimer disease pathogenesis. *St Petersburg State Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics*. 2014;189(1):79–90. (In Russ.) Available at: [https://phymath.spbstu.ru/userfiles/files/volume/ph\\_1\\_2014.pdf](https://phymath.spbstu.ru/userfiles/files/volume/ph_1_2014.pdf).
29. Cascella R., Cecchi C. Calcium Dyshomeostasis in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4914. <https://doi.org/10.3390/ijms22094914>.
30. Nanclares C., Baraibar A.M., Araque A., Kofuji P. Dysregulation of Astrocyte-Neuronal Communication in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22:7887. <https://doi.org/10.3390/ijms22157887>.
31. Tong B.C.-K., Wu A.J., Li M., Cheung K.-H. Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies. *BBA – Molecular Cell Research*. 2018;1865:1745–1760. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.07.018>.
32. Boeckel G.R., Ehrlich B.E. NCS-1 is a regulator of calcium signaling in health and disease. *BBA – Molecular Cell Research*. 2018;1865:1660–1667. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.05.005>.
33. Colbourne L., Harrison P.J. Brain-penetrant calcium channel blockers are associated with a reduced incidence of neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2022;27(9):3904–3912. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01615-6>.
34. Li J.-W., Ren S.-H., Zhen Z.J., Li L.-R., Hao X.-D., Ji H.-M. Nimodipine Improves Cognitive Impairment After Subarachnoid Hemorrhage in Rats Through IncRNA NEAT1/miR-27a/MAPT Axis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:2295–2306. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S248115>.
35. Biessels G.J., ter Laak M.P., Hamers F.P., Gispen W.H. Neuronal Ca<sup>2+</sup> dysregulation in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol*. 2002;447(2–3):201–209. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01844-7](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01844-7).
36. Singhal K., Sandhir R. L-type calcium channel blocker ameliorates diabetic encephalopathy by modulating dysregulated calcium homeostasis. *J Neurosci Res*. 2015;93(2):296–308. <https://doi.org/10.1002/jnr.23478>.
37. Есин Р.Г., Сафина Д.Р., Хакимова А.Р., Есин О.Р. Нейровоспаление и невропатология. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):107–112. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041107>.
38. Esin R.G., Safina D.R., Khakimova A.R., Esin O.R. Neuroinflammation and neuropathology. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041107>.
39. Hopp S.C., D'Angelo H.M., Royer S.E., Kaercher R.M., Crockett A.M., Adzovic L., Wenk G.L. Calcium dysregulation via L-type voltage-dependent calcium channels and ryanodine receptors underlies memory deficits and synaptic dysfunction during chronic neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2015;12:56. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0262-3>.
40. Ghanbari-Maman A., Ghasemian-Roudsari F., Aliakbari S., Gholami Pourbadie H., Khodaghali F., Shaerzadeh F., Daftari M. Calcium Channel Blockade Ameliorates Endoplasmic Reticulum Stress in the Hippocampus Induced by Amyloidopathy in the Entorhinal Cortex. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(3):1466–1476. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.111532.13216>.
41. Hu M., Liu Z., Lv P., Wang H., Zhu Y., Qi Q. et al. Nimodipine activates neuroprotective signaling events and inactivates autophages in the VCID rat hippocampus. *Neurol Res*. 2017;39(10):904–909. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1356157>.
42. Zhang Q., Li Y., Bao Y., Yin C., Xin X., Guo Y. et al. Pretreatment with nimodipine reduces incidence of POCD by decreasing calcineurin mediated hippocampal neuroapoptosis in aged rats. *BMC Anesthesiology*. 2018;18:42. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0501-0>.
43. Zhang Q., Tianbao Y., Yanan L., Xi X., Jinhua H., QiuJun W. Pre-treatment with nimodipine and 7.5% hypertonic saline protects aged rats against postoperative cognitive dysfunction via inhibiting hippocampal neuronal apoptosis. *Behav Brain Res*. 2017;15(321):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.029>.

39. Wang S., Yang H., Zhang J., Zhang B., Liu T., Gan L., Zheng J. Efficacy and safety assessment of acupuncture and nimodipine to treat mild cognitive impairment after cerebral infarction: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):361. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1337-0>.
40. Zhang J., Liu N., Yang C. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease. *Panminerva Med.* 2019;61(4):439–443. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03475-4>.
41. Tong J., Li J., Zhang Q.-S., Yang J.-K., Zhang L., Liu H.-Y. et al. Delayed cognitive deficits can be alleviated by calcium antagonist nimodipine by downregulation of apoptosis following whole brain radiotherapy. *Oncology Letters.* 2018;16:2525–2532. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8968>.
42. Li Y.-N., Zhang Q., Yin C.-P., Guo Y.-Y., Huo S.-P., Wang L., Wang Q.-J. Effects of nimodipine on postoperative delirium in elderly under general anesthesia. *Medicine.* 2017;96:19(e6849). <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000006849>.
43. Moreno L.C.G.E.A.I., Solas M., Martínez-Ohárriz M.C., Muñoz E., Santos-Magalhães N.S., Ramirez M.J., Irache J.M. Pegylated nanoparticles for the oral delivery of nimodipine: Pharmacokinetics and effect on the anxiety and cognition in mice. *Int J Pharm.* 2018;543(1–2):245–256. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.048>.
44. Desai R.A., Davies A.L., Rossi N.D., Tachrount M., Dyson A., Gustavson B. et al. Nimodipine Reduces Dysfunction and Demyelination in Models of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2020;88:123–136. <https://doi.org/10.1002/ana.25749>.
45. Haile M., Galoyan S., Li Y.-S., Cohen B.H., Quartermain D., Blanck T., Bekker A. Nimodipine-Induced Hypotension but Not Nitroglycerin-Induced Hypotension Preserves Long- and Short-Term Memory in Adult Mice. *Anesth Analg.* 2012;114(5):1034–1041. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31824b2b05>.
46. Torrente F., Bustin J., Triskier F., Ajzenman N., Tomio A., Mastai R., Lopez Boo F. Effect of a Social Norm Email Feedback Program on the Unnecessary Prescription of Nimodipine in Ambulatory Care of Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2027082. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.27082>.

### Информация об авторе:

**Житкова Юлия Владимировна**, д.м.н., врач-невролог поликлинического отделения, Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Казань, Республика Татарстан, ул. Карбышева, д. 12а; ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; [zhitkova@mail.ru](mailto:zhitkova@mail.ru)

### Information about the author:

**Yuliya V. Zhitkova**, Dr. Sci. (Med.), Neurologist of the Outpatient Department, Interregional Clinical Diagnostic Center; 12a, Karbishev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420101, Russia; Teaching Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; [zhitkova@mail.ru](mailto:zhitkova@mail.ru)

# Результаты наблюдательной программы «НОСТАЛЬГИЯ» (НОВЫЕ Стратегии Терапии АЛГИческих синдромов нижней части спины у пациентов с постковидным синдромом)

М.В. Путилина<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Н.И. Шабалина<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1814-3531>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», поликлиника; 107078, Россия, Москва, ул. Новая Басманная, д. 5

## Резюме

**Введение.** Согласно последним данным, алгические синдромы встречаются у 85,7% пациентов, перенесших COVID-19. Однако до настоящего времени нет четкого понимания патогенеза постковидного болевого синдрома и не разработаны алгоритмы терапии.

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность препарата Алфлутоп (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы (БКММР)) у пациентов, перенесших COVID-19, с болевыми синдромами в нижней части спины (дорсопатией пояснично-крестцового отдела (ДПКО)) и остеоартритом (ОА)), ранее принимавших другие препараты хондроитина сульфата (ХС).

**Материалы и методы.** Были включены 50 пациентов со стойкой болью в нижней части спины по ВАШ ( $6,6 \pm 1,5$  балла) без хронических заболеваний, боль сохранялась более 1 мес. Возраст  $55,7 \pm 3,5$  года, 30 мужчин и 20 женщин с перенесенным COVID-19 в срок от 40 до 90 дней до исследования в легкой или среднетяжелой форме. Части пациентов ранее (до COVID-19) был выставлен диагноз ДПКО с обострениями 1–2 раза в год. Большинство пациентов также имели ОА крупных суставов. Из всех пациентов 10 – первичные (до постановки диагноза COVID-19) и до включения в наблюдение получали терапию нестероидными противовоспалительными средствами и ХС. Всем пациентам проводилось клиническое обследование, заключающееся в сборе жалоб, анамнеза, стандартного исследования неврологического статуса на 1-м визите, 2-м (на 14–15-й день), 3-м (завершение терапии, через 30 дней после назначения) и 4-м (через 2 мес. после 1-го визита). Болевой синдром оценивали по ВАШ, депрессию – по госпитальной шкале тревоги и депрессии. На 3-м визите проводилась оценка по шкале общего клинического впечатления. Проанализированы стандартные лабораторные показатели.

**Результаты.** У всех пациентов после назначения БКММР отмечено выраженное снижение боли и повышенной тревожности уже к 14-му дню. К 4-му визиту у 80% пациентов отсутствовал болевой синдром без изменений лабораторных показателей. По шкале общего клинического впечатления большинство пациентов оценило состояние как хорошее.

**Выводы.** Раннее назначение БКММР актуально в терапии постковидных алгических синдромов.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, постковидный болевой синдром, боли в нижней части спины, хондроитина сульфат, биоактивный концентрат мелкой морской рыбы

**Для цитирования:** Путилина М.В., Шабалина Н.И. Результаты наблюдательной программы «НОСТАЛЬГИЯ» (НОВЫЕ Стратегии Терапии АЛГИческих синдромов нижней части спины у пациентов с постковидным синдромом). *Медицинский совет.* 2023;17(3):44–51. <https://doi.org/10.21518/ms2023-014>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Results of the observational program “NOSTALGIA” (new strategies for the treatment of algic syndromes in the lower back in patients with post-COVID syndrome)

Marina V. Putilina<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8655-8501>, profput@mail.ru

Nonna I. Shabalina<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1814-3531>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine”, Polyclinic; 5, Novaya Basmannaya St., Moscow, 107078, Russia

## Abstract

**Introduction.** Allergic syndromes occur in 85.7% of COVID-19 survivors, according to recent statistics. However, there is no clear understanding of the pathogenesis of post-COVID pain syndrome and no therapy algorithms have been developed.



**Aim.** To study the efficacy and safety of Alflutop (the bioactive concentrate from small sea fish (BCSSF)) in COVID-19 survivors with pain syndromes in the lower back (lumbosacral dorsopathy (LSD)) and osteoarthritis (OA)), who were previously treated with other chondroitin sulphate (CS) drugs.

**Materials and methods.** The study group included 50 patients with persistent pain in the lower back according to VAS scale ( $6.6 \pm 1.5$  scores) without chronic diseases, pain lasted for more than 1 month. The average age was  $55.7 \pm 3.5$  years, 30 men and 20 women, who had mild or moderate COVID-19 in the period of 40 to 90 days before the study. Some patients had been previously diagnosed with LSD before they contracted COVID-19 and had exacerbations 1-2 times a year. Most of the patients also suffered from large-joint OA. Of all patients, 10 were primary patients (before COVID-19 was diagnosed) and received therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs and CS prior to enrolment in the study. The clinical examination provided to all patients included recording of complaints, medical history, a standard examination of the neurological status at visit 1, 2 (day 14–15), 3 (completion of therapy, 30 days after initiation of therapy) and 4 (2 months after visit 1). The pain was assessed according to VAS, and depression symptoms were measured according to the Hospital Anxiety and Depression Scale. At visit 3, the patients were assessed according to the Clinical Global Impression scale. The standard laboratory test results were analysed.

**Results.** After administration of BCSSF, a pronounced relief of pain and high anxiety was observed in all patients by Day 14. 80% of patients had no pain syndrome without changes in laboratory test results by visit 4. The majority of patients evaluated their condition as good according to the Clinical Global Impression scale.

**Conclusions.** Early administration of BCSSF is topical in the therapy of post-COVID allergic syndromes.

**Keywords:** new coronavirus infection, post-COVID pain syndrome, lower back pain, chondroitin sulfate, bioactive concentrate from small sea fish

**For citation:** Putilina M.V., Shabalina N.I. Results of the observational program "NOSTALGIA" (new strategies for the treatment of algic syndromes in the lower back in patients with post-COVID syndrome). *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(3):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-014>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время количество новых случаев COVID-19 сокращается, но при этом долгосрочные последствия новой коронавирусной инфекции длительно сохраняются, снижая качество жизни пациентов [1, 2]. Согласно последним данным, алгические синдромы встречаются у 85,7% пациентов, перенесших COVID-19 [1]. У людей с ранее существовавшей скелетно-мышечной болью после COVID-19 уменьшается период ремиссии, увеличивается количество и выраженность обострений [3, 4]. Хотя точные механизмы, вызывающие постковидную боль, неизвестны, феномен затяжной иммуносупрессии, известный как PICS (синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма), – наиболее вероятный основной фактор, способствующий появлению этого феномена [5].

Цитокины – основные агенты воспалительного процесса; связываясь рецепторами с мембран хондроцитов, активируют транскрипционный фактор NF-κB (транскрипционный ядерный фактор), усиливая экспрессию фосфолипаз и матриксных металлопротеиназ, результатом чего становится развитие клинической картины в виде появления или усиления болевого синдрома [6, 7]. В то же время избыточная продукция арахидоновой кислоты, простагландинов E2, продуктов перекисного окисления липидов и маркеров эндотелиальной дисфункции (оксида азота), дополняет «порочный круг» боли, активируя апоптоз хондроцитов [8]. Гипервоспаление также играет одну из ведущих ролей в патогенезе коагулопатии и микротромбоза, связанных с COVID-19. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы [7, 8]. Микротромбоз встречается почти во всех системах, включая опорно-двигательный аппарат [9, 10]. Доказанный факт повреждающего действия индуцированных вирусом аген-

тов воспаления (хемокина 10 (CXCL10), интерферона γ, интерлейкина (IL) 1β, IL-6, IL-8, IL-17, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α)) при наличии склонности к усиленному тромбообразованию требует особого подхода к патогенетической терапии постковидных алгий [6, 7].

Традиционно терапию болевых синдромов проводят нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), которые эффективны при острой боли. Однако до настоящего времени нет четкого понимания патогенеза постковидного болевого синдрома, а следовательно, не разработаны алгоритмы терапии. В ряде последних публикаций описана роль препаратов из группы симптоматических медленнодействующих средств в терапии хронической боли [11, 12]. В методических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов по лечению пациентов с последствиями COVID-19 «Особенности течения Long-COVID инфекции» представлены все препараты этой группы [13]. Однако нет дифференцированного подхода к выбору конкретного препарата у пациентов с недостаточной эффективностью ранее назначенной терапии.

**Целью** наблюдательной программы явилось изучение эффективности и безопасности препарата Алфлутоп (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы) у пациентов, перенесших COVID-19, с болевыми синдромами в нижней части спины, ранее принимавших другие препараты хондроитина сульфата (ХС).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдательную программу «НОСТАЛЬГИЯ» (Новые Стратегии Терапии АЛГических синдромов в нижней части спины у пациентов с постковидным синдромом) были включены 50 пациентов со стойкой болью в нижней части

спины по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 6 до 8 баллов (среднее значение  $6,6 \pm 1,5$  балла) без хронических заболеваний, боль сохранялась более 1 мес. Возраст пациентов – от 35 до 60 лет (средний возраст  $55,7 \pm 3,5$  года), 30 мужчин, 20 женщин. Большинство пациентов ( $n = 40$ ) перенесли новую коронавирусную инфекцию за 90 дней до исследования, 5 пациентов – 60 дней, 5 – 40 дней в легкой или среднетяжелой формы, 80% пациентов перенесли инфекцию легкой и 20% средней степени тяжести (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки). Без значительного поражения легочной ткани терапию моноклональными препаратами не получали. Все пациенты не были вакцинированы. После перенесенной новой коронавирусной инфекции до момента включения в программу наблюдались в поликлиниках по поводу боли в нижней части спины и получали терапию НПВС и различными ХС перорально или парентерально ( $n = 40$ ), 10 пациентов получали только НПВС. У 30 пациентов ранее был выставлен диагноз «дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника», частота обострений до заболевания COVID-19 составляла 1–2 раза в год. 40 пациентов имели два диагноза: «дорсопатия пояснично-крестцового отдела» и «остеоартрит крупных суставов» (коленного – 20 чел., тазобедренного – 5, двух суставов – 15). 10 пациентов до коронавирусной инфекции с жалобами на боли в нижней части спины не обращались.

Набор в исследование осуществлялся по определенным критериям.

#### *Критерии включения:*

- 1) перенесенный SARS-CoV-2 в сроки от 40 до 90 дней до включения (верифицирован по иммуноферментному анализу или полимеразной цепной реакции);
- 2) диагноз «дорсопатия» / «боль в нижней части спины», подтвержденный методами визуализации (рентгенография, магнитно-резонансная томография); «остеоартрит крупных суставов» / «генерализованный остеоартрит»;
- 3) возраст пациентов от 35 до 60 лет;
- 4) наличие болевого синдрома более 1 мес.;
- 5) выраженность болевого синдрома по ВАШ 4–8 баллов;
- 6) согласие на участие в исследовании.

#### *Критерии невключения:*

- 1) ОРВИ и SARS-CoV-2 в острой стадии заболевания;
- 2) наличие в анамнезе терапии моноклональными антителами;
- 3) выраженная депрессия;
- 4) наличие травм позвоночника, компрессионных переломов, остеопороза, дисцитов;
- 5) наличие (по данным визуализации) метастатических процессов в позвоночнике, выраженных стенозов позвоночного канала, компрессии грыж дисков и нервных волокон;
- 6) прием антидепрессантов и (или) антиконвульсантов;
- 7) прием антикоагулянтов;
- 8) тяжелое или нестабильное течение артериальной гипертензии, уровень артериального давления выше 200/115 мм рт. ст.;

- 9) тяжелые соматические заболевания (тяжелые формы ишемической болезни сердца, онкологические заболевания, хроническая легочная, почечная и печеночная недостаточность, эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника и др.), другие (несосудистые) заболевания центральной нервной системы, эпилепсия;
- 10) острые или преходящие нарушения мозгового кровообращения в течение последнего месяца перед включением в исследование;
- 11) наличие показаний для экстренного нейрохирургического вмешательства;
- 12) повышенная чувствительность к ХС;
- 13) лечение глюкокортикоидами в течение последних 2 мес.;
- 14) проведение внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, препаратов гиалуроновой кислоты и любых других препаратов, обладающих хондропротективными свойствами, во время включения в программу;
- 15) беременность, период грудного вскармливания;

Всем пациентам проводилось клиническое обследование в момент 1-го обращения (1-й визит), 2-го визита на 14–15-й день, через 30 дней после начала терапии (3-й визит) и спустя 2 мес. после первого визита (4-й визит), заключающееся в сборе жалоб, анамнеза, исследования неврологического статуса по стандартной методике. Для оценки болевого синдрома использовалась ВАШ (максимально 10 баллов), для выявления депрессии – госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [14]. После окончания терапии (3-й визит) оценивалось общее состояние по шкале общего клинического впечатления (Global Rating of Change Scale, баллы), вариации от 0 до 5 – значительное ухудшение, до +5 – значительное улучшение, при этом показатель 0 расценивался как без изменений [15]. На 4-м визите проводилась оценка общего состояния, выраженность болевого синдрома и депрессии. Фиксировалось наличие обострений. Учитывая, что новая коронавирусная инфекция напрямую связана с провоспалительными реакциями, проводился анализ стандартных маркеров: клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ), которые могли бы влиять на выраженность болевого синдрома. Для оценки постковидной коагулопатии проводили измерение активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, протромбинового индекса, фибриногена, D-димера.

Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом Алфлутоп по 2 мл через день, 10 инъекций внутримышечно. Оценивались все побочные и нежелательные реакции, возникшие в период лечения, их частота и характер, связь с исследуемым препаратом. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel с определением уровня статистической значимости (p-value). Для распределения использовали непараметрические методы (для сравнения двух независимых

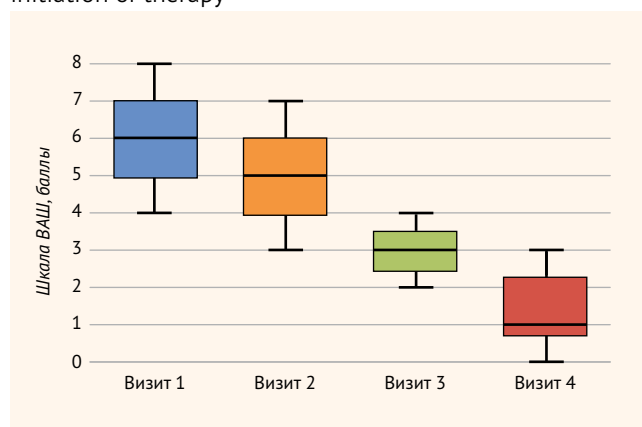
групп по порядковым и количественным признакам применяли тест Манна – Уитни). Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки первого рода меньше 5% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты на 1-м визите предъявляли жалобы на боль в нижней части спины, появившуюся или обострившуюся после новой коронавирусной инфекции, объективно по ВАШ  $5,6 \pm 1,5$  балла. Точную локализацию боли пациенты описать не могли, чаще делая акцент на боль в поясничном отделе с распространением на ягодицу, по внутренней поверхности бедра и голени. Большинство пациентов с диагнозом «остеоартрит» ( $n = 40$ ) дополнительно жаловались на боли в крупных суставах; 10 пациентов, не имеющие диагноза «остеоартрит» до коронавирусной инфекции, жаловались на тупые постоянные боли в коленных и лучезапястных суставах. Общая характеристика болевых синдромов всех локализаций: постоянная, умеренная, усиливающаяся при физических нагрузках боль. Часть пациентов ( $n = 30$ ) отмечали жжение, колющий характер боли, чувство онемения в ноге, жалобы, характерные для нейропатической боли. Однако все отрицали блуждающий характер боли, наличие аллодинии и (или) гипералгезии. У всех пациентов не выявлена депрессия (по шкале HADS средний балл

● **Рисунок 1.** Динамика выраженности болевого синдрома до и после начала терапии

● **Figure 1.** Changes in pain severity before and after initiation of therapy



$p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями до лечения.

● **Таблица.** Динамика показателей шкал у пациентов до и после терапии,  $M \pm SD$ , баллы

● **Таблица.** Changes in scale scores in patients before and after therapy,  $M \pm SD$ , scores

Шкала		Первый визит	Второй визит (на 14–15-й день)	Третий визит (через 30 дней)	Четвертый визит (через 2 мес. после начала терапии)
Визуальная аналоговая шкала		$5,6 \pm 1,5$	$5,0 \pm 1,0^*$	$3,0 \pm 1,0^*$	$1,0 \pm 1,0^*$
Шкала тревоги и депрессии HADS	Депрессия	$3 \pm 1,0$	$3 \pm 1,0^*$	$3 \pm 1,0$	$3 \pm 1,0$
	Тревога	$9 \pm 1,9$	$7 \pm 1,3^*$	$5,9 \pm 0,9^*$	$3,0 \pm 1,7^*$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями до лечения.

$3 \pm 1,0$ ), в то же время тревожность была несколько повышена –  $9 \pm 1,9$  балла. Все клинико-биохимические показатели в пределах нормы, изменений со стороны коагулограммы и СРБ не выявлены.

На 2-м визите через 14–15 дней все пациенты отметили улучшение общего самочувствия и настроения, снижение выраженности болевого синдрома, у части пациентов регрессировали жалобы на чувство онемения, что было расценено как снижение общего уровня тревожности. Отличительным фактом начала терапии в программе «НОСТАЛЬГИЯ» явилась высокая приверженность пациентов к терапии уже на 2-м визите. Это было расценено как позитивный эффект, так как до начала введения Алфлутопа из-за ранее низкой эффективности других медикаментозных стратегий с использованием хондропротекторов многие пациенты не хотели получать препараты данной группы, что затрудняло набор в наблюдательную программу.

На 3-м визите выраженность болевого синдрома снизилась до 3 баллов по ВАШ у 50% пациентов, фиксировался полный регресс нейропатического компонента боли, отсутствие обострений и (или) ухудшения, у 25% – снижение боли до 4 баллов, оставшаяся часть пациентов изменений не зафиксировала.

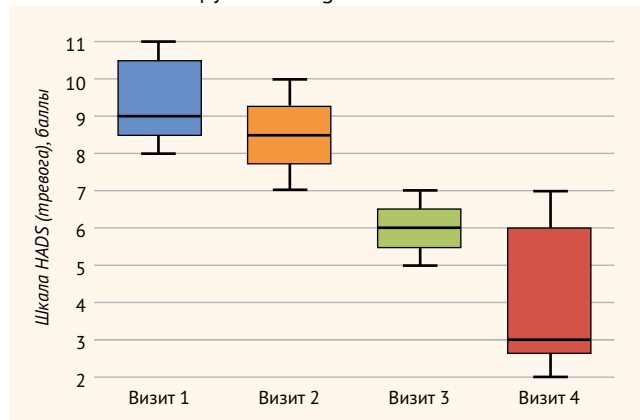
У 80% пациентов к концу наблюдения (4-й визит) полностью регрессировал болевой синдром, у остальных его выраженность была незначительной – до 1–2 баллов по ВАШ (рис. 1).

Данные клинико-лабораторных исследований не изменялись во время всего наблюдения. Не было выявлено повышенного риска тромбообразования (по результатам всех показателей). Таким образом, терапия с использованием препарата не изменила показатели скрининговой коагулограммы.

Шкала общего клинического впечатления подтвердила эффективность терапии. На 2-м визите 50% (25) пациентов оценили свое состояние как умеренное улучшение (в среднем 3 балла), 25% (12) – как значительное улучшение (5 баллов), остальные 13 чел. эффекта не заметили, но и ухудшения состояния не зафиксировали. К 3-му визиту субъективная картина изменилась: 50% отметили значительное улучшение (5 баллов), 30% – умеренное (4 балла), 20% – незначительное (3 балла). Спустя 2 мес. от начала терапии 80% оценили свое состояние как значительное улучшение, оставшиеся – как умеренное (таблица). Вероятно, полученные данные можно интерпретировать как снижение выраженности тревожности (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Динамика выраженности тревоги до и после начала терапии по показателям шкалы HADS

● **Figure 2.** Changes in anxiety severity before and after initiation of therapy according to the HADS scale



$p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями до лечения.

В связи с тем что все пациенты начиная с 3-го визита отметили улучшение физической выносливости, снижение выраженности усталости, нормализацию сна или тенденцию к ней, снижение выраженной раздражительности и тревожности, можно сделать вывод об уменьшении выраженности постковидного синдрома из-за коррекции системного хронического воспаления. Следует отметить, что за все время наблюдения не было зафиксировано побочных и нежелательных эффектов при лечении препаратом Алфлутоп. Ни один пациент не вышел из наблюдательной программы, 5 пациентам (10%) в первые 14 дней из-за сильной выраженности боли было добавлено НПВС, которое через 7 дней было отменено, а в последующем не потребовалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Боль в нижней части спины является одним из проявлений постковидного синдрома [16, 17]. Острый воспалительный процесс с повышенной выработкой маркеров воспаления, возможно, способствовал ухудшению уже имеющего дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника и суставов у части пациентов, включенных в наблюдательную программу. У пациентов без болевого анамнеза алгический синдром, вероятно, связан со специфическим воздействием вируса COVID-19, когда процессы инверсии сигнальной функции нейротрансмиттеров (их недостаточная или, напротив, чрезмерная активность) становятся причиной дезорганизации синаптических процессов [7]. В условиях длительного пребывания в вынужденной позе из-за дистанционной работы или самоизоляции, стресса происходит быстрая хронизация болевого процесса. У пациентов связь боли с постковидным синдромом подтверждена тем, что у всех наблюдаемых зафиксированы три из пяти диагностических критериев постковидного синдрома – утомляемость, нарушения сна, «туман в голове», что подтверждает гипотезу постинфекционного поражения опорно-двигательного аппарата [18]. У большинства пациентов боль уже приобрела

хронический характер и сопровождалась выраженной тревогой. В некоторых исследованиях сообщается о наличии уникального воспалительного профиля у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами с болью без COVID-19, которое характеризуется ранним и устойчивым повышением уровня циркулирующего TNF- $\alpha$ , гранзима В и эластазы 2 [19].

В период реконвалесценции хроническое воспаление является, с одной стороны, триггером обострений, с другой – причиной неэффективности традиционной терапии [20]. Хроническое системное воспаление низкой степени активности – это длительно сохраняющаяся активация иммунных путей с продолжающейся секрецией провоспалительных медиаторов (СРБ, IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ). Поэтому назначение НПВС не решает задачу коррекции длительных последствий действия цитокинового шторма и других медиаторов воспаления. Назначение препаратов SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs), особенно ХС и глюкозамина, при дегенеративных поражениях опорно-двигательного аппарата патогенетически обосновано [12, 16, 21]. ХС – природный гликозаминогликан, присутствующий во внеклеточном матриксе, уменьшает индуцированное IL-1 $\beta$  увеличение фосфорилирования митогенактивируемой протеинкиназы р38 (p38MAPK) и сигнал-регулируемой киназы 1/2 (ERK1/2), снижает уровень NF- $\kappa$ B ядерной транслокации, TNF- $\alpha$  и других провоспалительных ферментов, таких как фосфолипаза А2, циклооксигеназа-2, оксидсинтаза-2 [19, 22–26]. Центральная сенситизация, возбуждение, активация глальной и иммунной систем, нарушение реакции на психосоциальные стрессоры, снижение центрального торможения – патологические механизмы, которые свидетельствуют о том, что постковидный болевой синдром – это совокупность совпадения различных типов боли.

Боль может быть классифицирована как ноцицептивная (от повреждения ткани), невропатическая (от повреждения нерва) или ноципластическая (от сенсibilизированной нервной системы) – все они влияют на решение об обследовании и лечении на всех уровнях [19]. Однако при хроническом воспалении вирусной этиологии на фоне коморбидности или без нее запускается «порочный круг» боли, что снижает эффективность традиционной терапии. В программе «НОСТАЛЬГИЯ» по критериям Международной классификации болезней 11-го пересмотра у пациентов превалировал дисфункциональный тип боли [27]. Такая боль имеет ряд сходных признаков с невропатической: может быть диффузной, колющей, ноющей, острой. Диффузное распространение алгий не ограничивается анатомической зоной, часто сочетается с психологическим дистрессом, тревогой, генерализованной астенией, бессонницей, проблемами с желудочно-кишечным трактом [28]. Часто диагностируется гипералгезия, чувствительность к механическим стрессорам, реже аллодиния, некоторая идентичность с ноцицептивной болью. Дисфункциональные состояния имеют высокие показатели коморбидности друг с другом, а также с другими хроническими болевыми синдромами (боли в позвоночнике, артрит, головные боли,



катаплексия, психические нарушения, посттравматический стресс, расстройства пищевого поведения) [27]. Все перечисленное отмечали все пациенты наблюдательной программы, что затрудняло раннюю эффективную терапию болевых синдромов.

Назначение препарата Алфлутоп позволило добиться значительного прогресса в терапии боли. Препарат содержит хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, полипептиды, аминокислоты и ионы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn). Компоненты этого лекарственного препарата обладают синергичным эффектом (по принципу суммации эффектов), что повышает, с одной стороны, противовоспалительный эффект, а с другой – анальгезирующий, что отличает его от монокомпонентных препаратов ХС и глюкозамина, благодаря чему он способен снижать выраженность боли уже через 7–14 дней после начала лечения [24, 25]. Выраженное противовоспалительное действие (снижение TNF- $\alpha$ ) способствовало снижению количества обострений хронической боли [21]. TNF- $\alpha$  через сложный каскад реакций повышает возбудимость нейронов, усиливает трансмиссию глутамата, активирует центральную и периферическую сенситизацию, что клинически характеризуется появлением невропатического компонента у пациентов. Алфлутоп в комплексной терапии хронической боли в нижней части спины способствует снижению TNF- $\alpha$ , что достоверно коррелирует со снижением выраженности невропатического компонента [21]. Результаты, полученные в программе, свидетельствуют о наличии у препарата большого воздействия и на дисфункциональную боль, что отличает его от других ХС [27].

У пациентов с дисфункциональной болью процесс повреждения не ограничивается локальными изменениями. Проблема терапии и реабилитации постковидных пациентов остается до конца не решенной, но уже очевидно, что им необходимо восстановить нейрогуморальное равновесие, т. е., с одной стороны, воздействовать на процессы нейровоспаления, с другой – по возможности регулировать нейротрофические факторы мозга в целом, при этом остро стоит вопрос о доставке лекарственных средств

непосредственно в очаг воспаления [2, 7]. Воздействующие на мозг и проникающие в него молекулярные транспортные векторы, такие как проникающие в мозг пептиды или членочные пептиды гематоэнцефалического барьера, продемонстрировали многообещающие способности преодолевать гематоэнцефалический барьер и доставлять молекулы лекарства в мозг [29].

Важно отметить, что Алфлутоп не имеет зарегистрированных лекарственных взаимодействий. Важным практическим преимуществом препарата, особенно для применения у пациентов при фоновом наличии COVID-19, следует считать отсутствие влияния на параметры гемокоагуляции и снижение потребности в НПВС. Он может назначаться в составе комплексной схемы с антикоагулянтами. В случае развития коронавирусной инфекции, после выздоровления и (или) при вакцинации не требует отмены [30]. Алфлутоп включен в методические рекомендации Российского общества терапевтов по ведению пациентов с постковидным синдромом [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наблюдательной программы «НОСТАЛЬГИЯ» (НОВые Стратегии Терапии АЛГИческих синдромов в нижней части спины у пациентов с постковидным синдромом) позволяют рекомендовать раннее назначение препарата Алфлутоп в комплексной терапии постковидных алгических синдромов. Назначение препарата не требует возрастной корректировки дозы, не влияет на параметры гемокоагуляции и хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами, не имеет выраженных побочных явлений.

Одним из основных вопросов терапии постковидного синдрома должно стать изучение синергизма действия комплексных препаратов. Достижение этой цели имеет решающее значение в увеличении эффективности терапии и снижении риска полипрагмазии [31].

Поступила / Received 16.01.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2023  
Принята в печать / Accepted 07.02.2023

## Список литературы / References

1. Baklan F., Gökmen İ.G., Ortanca B., Uçan A., Eker Güvenç Ş., Şahin Mutlu F. et al. Musculoskeletal symptoms and related factors in postacute COVID-19 patients. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14734. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14734>.
2. Путилина М.В., Мутвина З.Ю., Курушина О.В., Халилова Д.М., Саверская Е.Н., Степанова С.Б. и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(1):84–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184>.  
Putilina M.V., Mutovina Z.Yu., Kurushina O.V., Khalilova D.M., Saverskaya E.N., Stepanova S.B. et al. Determination of the prevalence of post-COVID syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with post-COVID syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(1):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184>.
3. Disser N.P., De Micheli A.J., Schonk M.M., Konnaris M.A., Piacentini A.N., Edon D.L. et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(14):1197–1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>.
4. Fiala K., Martens J., Abd-Elseyed A. Post-COVID Pain Syndromes. *Curr Pain Headache Rep.* 2022;26(5):379–383. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01038-6>.
5. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid T.R. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(1):66–74. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>.
6. Karaarslan F., Demircioğlu Güneri F., Kardeş S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int.* 2021;41(7):1263–1271. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04882-8>.

7. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации: потенциальные стратегии терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2020;120(8-2):58–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>.
8. Putilina M.V., Grishin D.V. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8-2):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>.
9. Sagat P., Bartik P., Prieto González P., Tohănean D.I., Krnjaz D. Impact of COVID-19 Quarantine on Low Back Pain Intensity, Prevalence, and Associated Risk Factors among Adult Citizens Residing in Riyadh (Saudi Arabia): A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7302. <https://doi.org/10.3390/ijerph17197302>.
10. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
11. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A., Jimenez D., Burton J.R., Der Nigoghossian C. et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1004–1024. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152>.
12. Путилина М.В., Теплова Н.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимова М.Ю., Прокофьева Ю.С. Двигательные расстройства у пациентов пожилого возраста с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата (локомоторным синдромом). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):130–136. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-130-136>.
13. Putilina M.V., Teplova N.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Maksimova M.Yu., Prokofieva Yu.S. Motor dysfunction in elderly patients with chronic musculoskeletal system diseases (locomotive syndrome). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-130-136>.
14. Каратеев А.Е. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия. *Современная ревматология*. 2022;16(4):88–97. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-88-97>.
15. Karateev A.E. Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):88–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-88-97>.
16. Мартынов А.И. (ред.). *Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI Национальном конгрессе терапевтов 18.11.2021)*. М.; 2021. 217 с. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/METODICHESKIE%20REKOMENDACII.pdf>.
17. Martynov A.I. (ed.). *Guidelines "Peculiarities of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures" (approved at the 16th National Congress of Therapists on Nov. 18, 2021)*. Moscow; 2021. 217 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/METODICHESKIE%20REKOMENDACII.pdf>.
18. 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>.
19. Jaeschke R., Singer J., Guyatt G.H. Measurement of health status. Ascertain the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989;10(4):407–415. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90005-6).
20. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
21. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
22. Angotti M., Mallow G.M., Wong A., Haldeman S., An H.S., Samartzis D. COVID-19 and its Impact on Back Pain. *Global Spine J*. 2022;12(1):5–7. <https://doi.org/10.1177/21925682211041618>.
23. Путилина М.В., Петрикеева А.Е., Арискина И.Е. Боль в спине, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):42–47. <https://doi.org/10.17116/pain20222001142>.
24. Putilina M.V., Petrikeeva A.E., Ariskina I.E. Back pain associated with a new coronavirus infection COVID-19. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(1):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20222001142>.
25. Kemp H.I., Corner E., Colvin L.A. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):436–440. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.021>.
26. Komatsu N., Takayanagi H. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol*. 2012;3:77. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00077>.
27. Du Souich P., Garcia A.G., Vergés J., Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8A):1451–1463. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x>.
28. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Баранцевич Е.Р., Данилов А.Б. Оценка терапевтической эффективности Алфлутона в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):24–30. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102124>.
29. Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Barantsevich E.R., Danilov A.B. The evaluation of the efficacy of Alflutop in the complex treatment of patients with chronic lower back pain (the observational study ZEITNOT). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(2):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102124>.
30. Hashimoto K., Akagi M. The role of oxidation of low-density lipids in the pathogenesis of osteoarthritis: A narrative review. *J Int Med Res*. 2020;48(6):300060520931609. <https://doi.org/10.1177/0300060520931609>.
31. Komatsu N., Takayanagi H. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol*. 2012;3:77. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00077>.
32. Левин О.С., Мосейкин И.А., Казакова Т.В., Гришин Д.В., Путилина М.В., Садовы И.В. и др. Эффективность алфлутона при вертеброгенной цервикобрахиалгии. *Фарматека*. 2008;(6):52–58. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7134>.
33. Levin O.S., Moseikin I.A., Kazakova T.V., Grishin D.V., Putilina M.V., Sadovy I.V. Efficiency of alflutop in vertebrogenic cervicobrachialgia. *Farmateka*. 2008;(6):52–58. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7134>.
34. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Пономарев В.В. Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгетического эффекта Алфлутона у пациентов с хронической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):38–44. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210138>.
35. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Ponomarev V.V. Quantative evaluation and analysis of the central mechanisms involved in analgesic effect of Alflutop in patients with chronic lower back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210138>.
36. Cohen S.P., Vase L., Hooten W.M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7).
37. Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга. *PMЖ*. 2011;(9):569. Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye\\_predstavleniya\\_o\\_terapii\\_trevoghnodepressivnyh\\_rasstroystv\\_pri\\_hronicheskoy\\_ishemii\\_golovnogo\\_mozga/](http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rasstroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga/).
38. Putilina M.V. Modern ideas about the treatment of anxiety and depressive disorders in chronic cerebral ischemia. *RMJ*. 2011;(9):569. (In Russ.) Available at: [http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye\\_predstavleniya\\_o\\_terapii\\_trevoghnodepressivnyh\\_rasstroystv\\_pri\\_hronicheskoy\\_ishemii\\_golovnogo\\_mozga/](http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_terapii_trevoghnodepressivnyh_rasstroystv_pri_hronicheskoy_ishemii_golovnogo_mozga/).
39. Zhou X., Smith Q.R., Liu X. Brain penetrating peptides and peptide-drug conjugates to overcome the blood-brain barrier and target CNS diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2021;13(4):e1695. <https://doi.org/10.1002/wnan.1695>.
40. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.В. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239–254. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>.
41. Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Belov B.S., Karateev A.E., Dubinina T.V. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239–254. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>.
42. Путилина М.В., Теплова Н.В. Синергизм лекарственных препаратов как основа рациональной нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):17–22. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205117>.
43. Putilina M.V., Teplova N.V. Drug synergism as a basis for rational neuroprotection. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205117>.

---

**Информация об авторах:**

**Путилина Марина Викторовна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; profput@mail.ru

**Шабалина Нонна Ивановна**, врач-невролог, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», поликлиника; 107078, Россия, Москва, ул. Новая Басманная, д. 5

**Information about the authors:**

**Marina V. Putilina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; profput@mail.ru

**Nonna I. Shabalina**, Neurologist, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Polyclinic; 5, Novaya Basmannaya St., Moscow, 107078, Russia

# Влияние преморбидных психосоциальных стрессоров на клинические характеристики хронических локализованных болевых синдромов (обсервационное исследование)

А.А. Герцог<sup>✉</sup>, gertsog.aa@gmail.com, О.В. Воробьева, Т.Е. Морозова, А.Г. Резе, Т.В. Заугольников, Е.О. Самохина

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

## Резюме

**Введение.** В настоящее время признано, что в возникновении и обострении хронических болевых синдромов немаловажная роль отводится стрессу. Стресс оказывает модуляторное воздействие на структуры нервной системы в зависимости от характера, продолжительности и интенсивности стрессора, что отражается в клинической картине боли.

**Цель.** Изучить особенности клинического течения хронических локализованных болевых синдромов в зависимости от наличия психосоциальных стрессоров в дебюте боли.

**Материалы и методы.** В исследование включено 118 пациентов с хроническими локализованными болевыми синдромами – 38 мужчин (32,2%) и 80 женщин (67,8%) в возрасте от 19 до 66 лет (средний возраст  $41 \pm 11$  лет). В зависимости от наличия преморбидных психосоциальных стрессоров в дебюте боли пациенты были разделены на 2 группы – группа I (основная), группа II (контрольная). Методы исследования включали общеклиническую оценку характеристик болевого синдрома, оценку эмоционального состояния, психосоциальных показателей и качества жизни с использованием специальных шкал и тестов. Статистический анализ проводился с помощью программы StatTech v. 2.6.1.

**Результаты.** Пациенты I группы испытывают более 4–6 эпизодов обострений в год, длительность которых составляет от 8 до 28 дней, затрагивающих в среднем 4 (3; 6) локализации, большей интенсивности (7 (5; 8) баллов по ЧРШБ, используют больше дескрипторов при описании боли ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,013$ ,  $p = 0,014$ ,  $p = 0,017$ ,  $p = 0,002$  соответственно), чаще страдают головными болями и цервикалгией ( $p = 0,004$  и  $p < 0,001$  соответственно), используют в среднем 4 (2; 5) группы лекарственных средств по поводу боли ( $p = 0,004$ ). Среди пациентов с преморбидными психосоциальными стрессорами доля женщин выше в 6,5 раза ( $p < 0,001$ ). Выявлено достоверно большее количество пациентов с нарушениями сна, наличием тревоги в I группе ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,009$  соответственно), общая сумма баллов при оценке усталости составила 24 (19; 39) балла, что соответствует усталости средней степени ( $p = 0,009$ ). Средний стрессовый балл по шкале Холмса–Рея составил 80 (53; 102) ( $p < 0,001$ ), основными стрессовыми событиями являются проблемы, связанные с работой. Установлены прямые статистически значимые взаимосвязи уровня стресса с характеристиками болевого синдрома – количеством болевых локализаций, интенсивностью боли, количеством дескрипторов ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Индекс качества жизни составил 2 (2; 4) балла по опроснику EQ-5D-3L, что свидетельствует о снижении качества жизни ( $p < 0,001$ ) в I группе. Отмечено, что шансы стресс-дебюта боли при ведении активного образа жизни ниже в 3,4 раза ( $p = 0,012$ ).

**Заключение.** Преморбидные психосоциальные стрессоры являются маркерами тяжести течения хронической боли и аффективного дистресса. В то же время преморбидные психосоциальные стрессоры можно считать модифицируемым фактором, устранив которые можно предотвратить развитие хронической боли и связанного с ней аффективного дистресса.

**Ключевые слова:** хроническая боль, болевой синдром, психосоциальные стрессоры, дистресс, соматические факторы, психологические факторы

**Для цитирования:** Герцог А.А., Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Резе А.Г., Заугольников Т.В., Самохина Е.О. Влияние преморбидных психосоциальных стрессоров на клинические характеристики хронических локализованных болевых синдромов (обсервационное исследование). *Медицинский совет*. 2023;17(3):52–60. <https://doi.org/10.21518/ms2022-028>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Influence of premorbid psychosocial stressors on chronic localized pain syndromes clinical characteristics (observational study)

Anna A. Gertsog<sup>✉</sup>, gertsog.aa@gmail.com, Olga V. Vorob'eva, Tatiana E. Morozova, Andrey G. Reze, Tatiana V. Zaugolnikova, Elena O. Samokhina

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



## Abstract

**Introduction.** It is now recognized that stress plays an important role in the occurrence and exacerbation of chronic pain syndromes. Stress has a modulatory effect on the structures of the nervous system depending on the nature, duration and intensity of the stressor which is reflected in the clinical characteristics of pain.

**Aim.** To study the features of the clinical characteristics of chronic localized pain syndromes depending on the presence of psychosocial stressors at the onset of pain.

**Materials and methods.** The study included 118 patients with chronic localized pain syndromes - 38 men (32.2%) and 80 women (67.8%) aged 19 to 66 years (mean age  $41 \pm 11$  years). Depending on the presence of premorbid psychosocial stressors at the onset of pain patients were divided into two groups - group I (main), group II (control). The research methods included a general clinical assessment of the pain syndrome characteristics, an assessment of the emotional state, psychosocial indicators and quality of life using special scales and tests. Statistical analysis was carried out using the StatTech v. 2.6.1.

**Results.** Patients of group I experience more than 4-6 episodes of exacerbations per year, the duration of pain is from 8 to 28 days, affecting an average of 4 (3; 6) localizations, using more descriptors ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.013$ ,  $p = 0.014$ ,  $p = 0.017$ ,  $p = 0.002$  resp.), more likely to suffer from headaches and cervicgia ( $p = 0.004$  and  $p < 0.001$  resp.), use on average 4 (2; 5) drug group for pain relief ( $p = 0.004$ ). Among patients with premorbid psychosocial stressors the proportion of women is 6.5 times higher ( $p < 0.001$ ). A significantly greater number of patients with sleep disorders and anxiety were identified in group I ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.009$  respectively), the total score in assessing fatigue was 24 (19; 39) points which corresponds to moderate fatigue ( $p = 0.009$ ). The average stress score on the Holmes-Rahe scale was 80 (53; 102) ( $p < 0.001$ ), the main stressful events are work-related problems. Direct statistically significant relationships between the level of stress and the characteristics of the pain syndrome were established - the number of pain localizations, the intensity of pain, the number of descriptors ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). The life quality index was 2 (2; 4) scores according to the EQ-5D-3L questionnaire which indicates a decrease in the quality of life ( $p < 0.001$ ) in group I. It was noted that the chances of stress onset of pain in an active lifestyle are 3.4 times lower ( $p = 0.012$ ).

**Conclusion.** Premorbid psychosocial stressors are markers of the severity of chronic pain and affective distress. At the same time premorbid psychosocial stressors can be considered a modifiable factor. If it is assessed and recognized in time, the development of chronic pain and associated affective distress can be eliminated and potentially prevented.

**Keywords:** chronic pain, pain syndrome, psychosocial stressors, distress, somatic factors, psychological factors

**For citation:** Gertsog A.A., Vorob'eva O.V., Morozova T.E., Reze A.G., Zaugolnikova T.V., Samokhina E.O. Influence of premorbid psychosocial stressors on chronic localized pain syndromes clinical characteristics (observational study). *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(3):52–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-028>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль – актуальная проблема современной медицины в силу высокой распространенности и снижения качества жизни пациентов. Распространенность хронических болевых синдромов (ХБС) среди населения в мире достигает, по разным данным, от 13 до 35% [1]. Наиболее частыми видами хронической боли являются скелетно-мышечные (неспецифические) боли (СМБ) различных локализаций и первичные головные боли (ГБ), которые, наряду с артериальной гипертензией (АГ) и острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), в развитых странах занимают 3–4-ю позицию по обращаемости на первичный амбулаторный прием [2].

Традиционно в формировании хронической боли прослеживается влияние и соматических (например, хроническое воспаление, метаболические нарушения, поражение нервных волокон) и психологических факторов (внешние психосоциальные события, когнитивные аспекты восприятия боли – отношение к происходящему, склонность к катастрофизации боли, болевой тип личности и др.), определяющих картину ХБС [3].

В существующих на сегодняшний день клинических рекомендациях основное внимание уделяется вопросам ноцицептивной и невропатической боли, вследствие чего

амбулаторные врачи в большей степени уделяют внимание соматическим симптомам и проводят диагностические обследования для выявления органической патологии [4, 5]. Психологическим же факторам, которые могут вызвать биологическую, когнитивную или эмоциональную реакцию, ведущую к развитию стресса, который зачастую является ключевым в патогенезе ХБС, не уделяется должного внимания. Вместе с тем раннее и своевременное выявление психологических факторов, ассоциированных с болевыми синдромами, будет способствовать выбору правильной тактики ведения данной категории пациентов на амбулаторном этапе.

В связи с этим, **целью** нашей работы явилось изучение влияния преморбидных психосоциальных стрессоров на клинические характеристики хронических локализованных болевых синдромов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное обсервационное сравнительное клиническое исследование по оценке характеристик хронических локализованных болевых синдромов в зависимости от наличия психосоциальных стрессоров в дебюте заболевания. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № от 01-21

от 22.01.2021) и проводилось на клинической базе кафедры общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ.

Критериями включения являлись:

- добровольное подписанное согласие пациентов;
- возраст от 18 лет;
- наличие локализованных болевых синдромов, длящихся свыше 3 мес.:
  - первичные головные боли,
  - мышечно-скелетные боли в спине,
  - боли в конечностях.

В исследование не включали пациентов:

- с онкопатологией в анамнезе;
- с инфекционными заболеваниями систем органов, в том числе с инфекциями опорно-двигательного аппарата (туберкулезный спондилит, менингит, спинальный эпидуральный абсцесс и др.);
- с отраженной болью при заболеваниях висцеральных органов,
- с ревматологической патологией (ревматоидным артритом, остеоартритом, анкилозирующим спондилоартритом);
- с психическими заболеваниями;
- с иммунодефицитом (ВИЧ-инфицированные, СПИД);
- беременных и кормящих женщин;
- отказавшихся подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее:

- сбор жалоб и оценку характеристик болевого синдрома: длительность и количество обострений в году, локализации, дескрипторы, интенсивность болевого синдрома при помощи числовой рейтинговой шкалы боли (ЧРШБ), проводимая терапия по поводу ХБС;
- анамнестическую оценку факторов риска, потенциальных триггеров боли:
  - психосоциальные стрессоры – утрата близкого человека, проблемы в личных отношениях, в семье, на работе;
  - физические стрессоры – физическое перенапряжение, гиподинамия, фоновое острое или хроническое заболевание в стадии обострения, тепловые / холодные / вибрационные воздействия и др. физические факторы;
- оценку модифицируемых факторов риска ХБС – курение, соблюдение различных типов диет, проживание в городе / за городом, профессиональный анамнез, уровень физической активности;

■ измерение антропометрических параметров – роста и веса с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>);

■ оценку неврологического статуса и состояния опорно-двигательного аппарата для исключения пациентов, не соответствующих критериям включения.

Всем пациентам проводилось анкетирование с целью оценки эмоционального состояния, психосоциальных показателей и качества жизни с использованием:

- шкалы субъективной оценки нарушений сна (модификация анкеты Шпигеля) [6].

■ шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS) [7],

■ шкалы оценки наличия усталости (The Fatigue Assessment Scale (FAS) [8],

■ шкалы оценки тяжести усталости (The Fatigue Severity Scale) [9],

■ теста социальной адаптации Холмса – Рея<sup>1</sup>,

■ опросника качества жизни EQ-5D-3L [10].

В исследование включили 118 пациентов с ХБС, отвечающих критериям включения и невключения, из них – 38 мужчин (32,2%) и 80 женщин (67,8%) в возрасте от 19 до 66 лет (средний возраст 41 ± 11 лет).

Для анамнестической оценки общей стрессовой нагрузки в течение 3 мес. до появления боли проводился целенаправленный расспрос пациентов с использованием перечня эмоционально окрашенных событий повседневной жизни шкалы Холмса – Рея. Мы считали, что у пациента имеются преморбидные психосоциальные стрессоры в случае наличия в течение 3 мес. до заболевания одного или более событий из 15 топовых событий шкалы Холмса – Рея и развития эмоционального напряжения в ответ на событие, по мнению пациента. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия / отсутствия психосоциальных стрессоров в дебюте заболевания:

■ группа I (основная) – 66 человек (55,9%) с наличием психосоциальных стрессоров в дебюте заболевания;

■ группа II (контрольная) – 52 человека (44,1%) без психосоциальных стрессоров в дебюте заболевания.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка или критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение 2 групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Направление и теснота корреляционной связи между 2 количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

<sup>1</sup> The American Institute of stress. Available at: <https://www.stress.org/holmes-rahe-stress-inventory>.

● **Таблица 1.** Сравнение исследуемых групп по возрастному и гендерному составу

● **Table 1.** Study groups comparison by age and gender

Возрастные и гендерные характеристики	Группа I (n = 66)	Группа II (n = 52)	Значение p
Возрастные характеристики	Me (Q1–Q3)		
Возраст, лет	41 (32–49)	40 (34–50)	0,747
Гендерные характеристики			
Мужчины, n	10 (15,2%)	28 (53,8%)	<0,001*
Женщины, n	56 (84,8%)	24 (46,2%)	

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

● **Таблица 2.** Характеристики хронического болевого синдрома в исследуемых группах пациентов

● **Table 2.** Characteristics of chronic pain syndrome in the groups of patients

Характеристики болевого синдрома	Группа I (n = 66)	Группа II (n = 52)	Значение p
Количество болевых локализаций, n	4 (3; 6)	3 (2; 4)	0,014*
Интенсивность боли по ЧРШБ, балл	7 (5; 8)	6 (5; 7)	0,017*
Количество используемых дескрипторов, лексические единицы	3 (2; 5)	2 (2; 4)	0,002*
Количество обострений в год, n (%)			
• не было обострений	1 (1,5%)	2 (3,8%)	0,001*
• 1–3 обострения	3 (4,5%)	21 (40,4%)	
• 4–6 обострений	24 (36,4%)	16 (30,8%)	
• более 6 обострений	38 (57,6%)	13 (25,0%)	
Длительность обострения, n (%)			
• 3–7 дней	17 (25,8%)	27 (51,9%)	0,013*
• 8–28 дней	41 (62,1%)	20 (38,5%)	
• 29–180 дней	8 (12,1%)	5 (9,6%)	

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам анализа 2 групп пациентов показано, что среди пациентов со стресс-индуцированным обострением ХБС доля женщин была в 6,5 раза выше, чем мужчин, что может свидетельствовать о большей значимости стрессового фактора в обострении ХБС среди лиц женского пола (различия шансов статистически значимы, 95% ДИ: 2,748–15,533) (табл. 1).

Анализ характеристик болевого синдрома показал, что между группами имеются достоверные различия по ряду характеристик – количеству и длительности обострений в году, количеству болевых локализаций, интенсивности боли (табл. 2).

Как видно из табл. 2, пациенты с преморбидными психосоциальными стрессорами имеют более тяжелое течение хронической боли: они испытывают более интенсивные обострения (7 (5; 8) баллов по ЧРШБ), более 4–6 эпизодов обострений в год, длительность которых чаще всего составляет от 8 до 28 дней, затрагивающих больше локализаций (в среднем 4 (3; 6)).

Качественный анализ дескрипторов выявил, что лица с преморбидными психосоциальными стрессорами

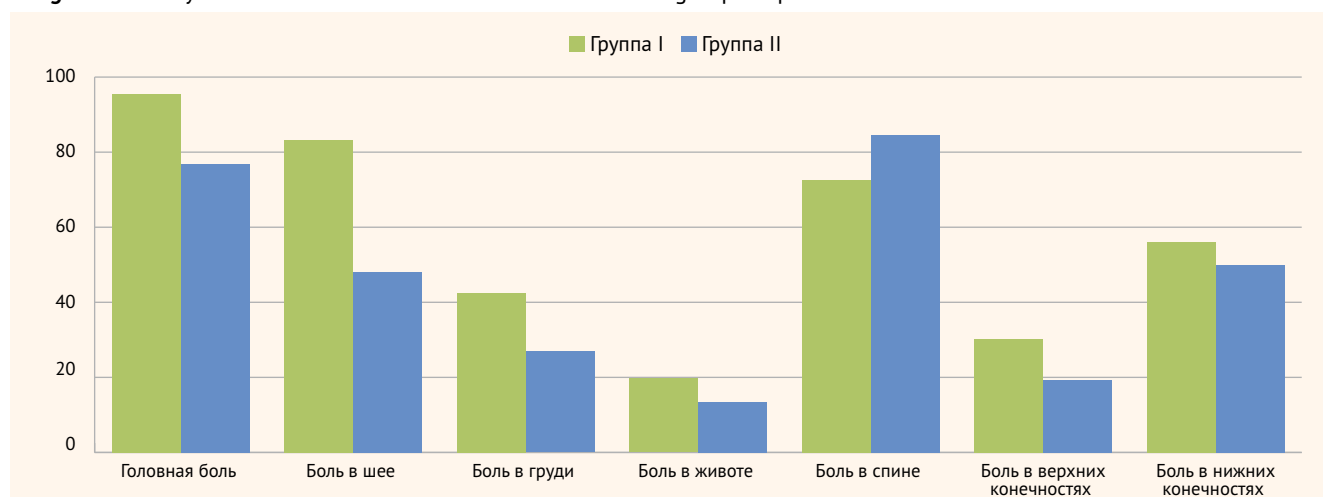
используют больше дескрипторов для описания болевых ощущений. Для группы I характерными дескрипторами были: «давящая», «ноющая», «тупая», для группы II – «тянущая», «ноющая».

На рис. 1 представлены особенности локализаций болевого синдрома. Пациенты группы I достоверно чаще испытывали головные боли и боли в шее ( $p = 0,004$  и  $p < 0,001$  соответственно). По остальным локализациям достоверных различий между группами не выявлено.

Рассматривая группы принимаемых препаратов по поводу ХБС, отмечено, что при выборе пациентом группы комбинированных анальгетиков и биологически активных добавок (БАД) преимущественным потребителем данных лекарственных средств (ЛС) являются люди с преморбидными психосоциальными стрессорами ( $p < 0,001$  и  $p = 0,023$  соответственно). В целом данная группа пациентов использует в среднем 4 (2; 5) группы ЛС по поводу боли в отличие от пациентов без психосоциальных стрессоров в дебюте заболевания, которые обходятся в среднем 2 (1; 3) группами ЛС ( $p = 0,004$ ).

Анализ показателей психоэмоциональной сферы выявил достоверно большее количество пациентов с нарушениями сна, наличием тревоги в группе пациентов

- **Рисунок 1.** Особенности локализаций болевого синдрома в группах пациентов  
 ● **Figure 1.** Pain syndrome localization distinctive features in the groups of patients



- **Таблица 3.** Психометрические показатели в исследуемых группах  
 ● **Table 3.** Psychometric indicators in the studied groups of patients

Показатели	Группа I (n = 66)	Группа II (n = 52)	Значение p
Умеренные и выраженные нарушения сна, n (%)	40 (60,6%)	11 (21,2%)	<0,001*
Наличие тревоги, HADS-A, n (%)	32 (48,5%)	13 (25,0%)	0,009*
Наличие депрессии, HADS-D, n (%)	15 (22,7%)	5 (9,6%)	0,059
Оценка усталости, балл	24 (19; 32)	20 (17; 27)	0,009*
Тяжесть усталости, балл	34 ± 10	32 ± 11	0,437

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

со стресс-индуцированной болью ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,009$  соответственно), также общая сумма баллов при оценке усталости (FAS) была выше в данной группе пациентов и составила 24 (19; 39) балла, что соответствует усталости средней степени ( $p = 0,009$ ) (табл. 3).

Уровень стресса также отличался в исследуемых группах пациентов ( $p < 0,001$ ). В группе стрессогенного дебюта ХБС средний стрессовый балл составил 80 (53; 102), напротив, в группе без психосоциальных стрессоров в дебюте заболевания – всего лишь 24 (11; 53) балла (рис. 2).

По результатам корреляционного анализа установлены прямые статистически значимые взаимосвязи с уровнем стресса и характеристиками ХБС – количеством болевых локализаций, интенсивностью боли, количеством дескрипторов (табл. 4).

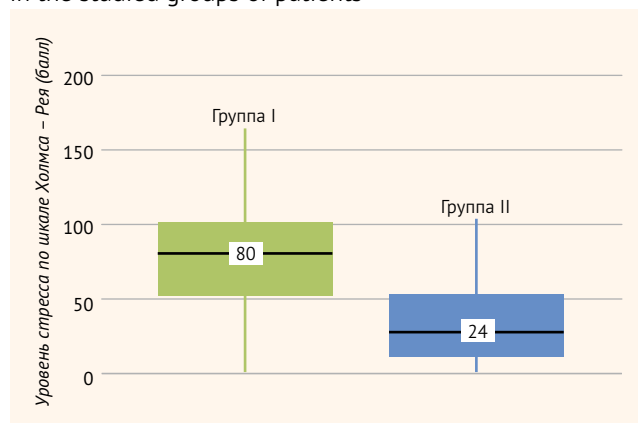
При анализе основных стрессовых событий по таблице Холмса – Рея ведущими стрессорами в исследуемой когорте пациентов являются проблемы, связанные с работой (рис. 3).

Резюмируя различия в психоэмоциональной сфере, был проведен анализ ограничения повседневной деятельности и оценен индекс качества жизни (КЖ) по опроснику EQ-5D-3L. Ограничения в повседневной деятельности у пациентов со стресс-индуцированным ХБС встречались чаще в 2,2 раза по сравнению с группой сравнения, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,050–4,635), индекс КЖ составлял 2 (2; 4) балла (максимально высокое качество жизни пациента при 0 бал-

лов, максимально низкое при 10 баллах), что говорит о снижении КЖ по сравнению с группой, у пациентов которой не было психосоциальных стрессоров в дебюте заболевания ( $p < 0,001$ ).

При анализе влияния модифицируемых факторов на обострение ХБС в 2 сравниваемых группах – проживание в городе / за городом, курение, соблюдение диеты, наличие избыточного веса / ожирения не удалось устано-

- **Рисунок 2.** Уровень стресса по шкале Холмса – Рея в исследуемых группах пациентов  
 ● **Figure 2.** Stress level by Holmes and Rahe stress scale in the studied groups of patients





● **Таблица 4.** Взаимосвязь уровня стресса с характеристиками ХБС  
 ● **Table 4.** Relationship between stress levels and CPS characteristics

Взаимосвязь	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p-value
Уровень стресса по шкале Холмса – Рея, балл – болевые локализации, п	0,345	Умеренная	<0,001*
Уровень стресса по шкале Холмса – Рея, балл – интенсивность боли по ЧРШБ, балл	0,292	Слабая	<0,001*
Уровень стресса по шкале Холмса – Рея, балл – дескрипторы, п	0,397	Умеренная	<0,001*

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

● **Рисунок 3.** Основные стрессовые события по результатам исследования  
 ● **Figure 3.** The main stressful events according to the results



вить статистически значимых различий ( $p = 0,272$ ,  $p = 0,534$ ,  $p = 0,417$ ,  $p = 0,495$  соответственно), однако при сопоставлении связи между особенностями физической активности на работе и вне работы на обострение ХБС было отмечено, что шансы переживания преморбидного стресса в группе ведения активного образа жизни были ниже в 3,4 раза, по сравнению с группой пациентов, не ведущих активный образ жизни и работающих в офисе, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,293; 95% ДИ: 0,109–0,785).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что более чем у половины пациентов, наблюдающихся в первичном звене по поводу ХБС, в дебюте заболевания имеются значимые психосоциальные стрессоры. Женщины значительно чаще сообщают о переживании психосоциальных стрессоров, по сравнению с мужчинами [11]. Эти различия в первую очередь могут быть обусловлены тем, что женщины в целом больше подвержены негативным жиз-

ненным событиям в силу социокультурной незащищенности в семейной и профессиональной жизни [12]. Но нельзя исключить, что именно у женщин стресс в большей мере способствует хронизации боли. Например, стратегии преодоления боли различны между мужчинами и женщинами. Так, женщины более склонны к катастрофизации боли, больше подвержены стресс-индуцированным расстройствам, таким как тревога и депрессия, которые являются негативными модуляторами боли [11, 13]. Напротив, мужчины используют поведенческое отвлечение и проблемно-ориентированные стратегии преодоления боли [14]. На восприятие боли также влияют сложные взаимодействия между биологическими переменными – половыми гормонами, генетикой и работой нервной системы [15]. Эстрогены находятся в тесном взаимодействии с нейротрансмиттерами и, вероятнее всего, оказывают проноцицептивное действие [16]. Таким образом, полученные данные в проведенном исследовании подтверждают, что влияние психосоциальных стрессоров на пролонгирование боли объективно выше у женщин.

Проведенный нами сравнительный анализ оценки показателей тяжести боли выявил, что у лиц с преморбидными психосоциальными стрессорами болевой синдром протекает с большим количеством обострений, которые характеризуются большей длительностью и более высокой интенсивностью боли. Кроме того, у пациентов с преморбидными психосоциальными стрессорами наблюдалось большее количество болевых зон по сравнению с пациентами без преморбидных психосоциальных стрессоров. Данный факт можно рассматривать как тенденцию к формированию распространной боли у лиц с преморбидными психосоциальными стрессорами [17]. Дополнительным признаком тяжести болевого синдрома у больных с преморбидными психосоциальными стрессорами является потребление этой категорией больных значительного спектра лекарственных препаратов. Показанная связь между преморбидными психосоциальными стрессорами и тяжестью боли предполагает, что преморбидные стрессовые факторы могут снизить способность человека справляться с болью. Многочисленные исследования демонстрируют связь между дистрессом и пролонгацией боли, а также интенсивностью болевого восприятия [18, 19]. Предположительно психосоциальные стрессоры в преморбиде в сочетании с возникшими негативными болевыми сенсациями способствуют формированию дистресса за счет кумулирующего эффекта [20]. В частности об этом свидетельствует более высокий уровень дистресса по шкале Холмса – Рея и такие компоненты аффективного дистресса, как нарушение сна, тревога, усталость, достоверно отличающие группу пациентов с преморбидными психосоциальными стрессорами. Показанные нами позитивные связи между уровнем дистресса и основными показателями тяжести боли подтверждают данные о том, что стресс оказывает важное влияние на боль как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [21].

Пациенты, подверженные преморбидным стрессорам преимущественно страдали головными болями и цервикалгией. Известно, что именно головная боль напряжения и цервикалгия, как правило, возникают по причине стрессового воздействия [22, 23].

Нами отмечено, что пациенты с преморбидными психосоциальными стрессорами склонны к выбору комбинированных анальгетических препаратов и БАД. Выбор данных препаратов чаще всего был обоснован неэффективностью приема одной группы препаратов. Лечение пациентов с выраженным дистрессом всегда вызывает трудности и требует комплексной терапии, включающей консультации психотерапевта, проведение когнитивно-поведенческой и БОС-терапии, что отражено в ряде зарубежных работ [24, 25].

Оценивая влияние модифицируемых факторов на течение ХБС в сравниваемых группах, нами отмечено, что физическая активность является ключевым положительным компонентом устранения боли, что также подтверждено рядом авторов [26–28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преморбидные психосоциальные стрессоры являются маркерами тяжести течения хронической боли и аффективного дистресса. В то же время преморбидные психосоциальные стрессоры можно считать модифицируемым фактором, который, если его оценить и вовремя распознать, можно устранить и потенциально предотвратить развитие хронической боли и связанного с ней аффективного дистресса.



Поступила / Received 02.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 19.12.2022

Принята в печать / Accepted 26.12.2022

## Список литературы / References

- Elzahaf R.A., Tashani O.A., Unsworth B.A., Johnson M.I. The prevalence of chronic pain with an analysis of countries with a Human Development Index less than 0.9: a systematic review without meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(7):1221–1229. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.703132>.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012;67(9):54–58. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.407>.  
Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Chronic pain: medico-biologic and socio-economic aspects. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences.* 2012;67(9):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.407>.
- Luppino F.S., de Wit L.M., Bouvy P.F., Stijnen T., Cuijpers P., Penninx B.W.J.H., Zitman F.G. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220–229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>.
- Осипова Н.А., Петрова В.В. Типы боли и основные группы антиноцицептивных средств. *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2013;7(1):38–43. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tipy-boli-i-osnovnye-gruppy-antinotsitseptivnyh-sredstv>.  
Osipova N.A., Petrova V.V. Types of pain and major classes of antinociceptive drugs. *Regionalnaya Anesteziya i Lechenie Ostroy Boli.* 2013;7(1):38–43. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tipy-boli-i-osnovnye-gruppy-antinotsitseptivnyh-sredstv>.
- Данилов А.Б. Нейропатическая боль. *Клиническая геронтология.* 2007;13(2):27–36. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/neuropaticheskaya-bol>.  
Danilov A.B. Neuropathic pain. *Clinical Gerontology.* 2007;13(2):27–36. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/neuropaticheskaya-bol>.
- Kraepelien M., Blom K., Forsell E., Hentati Isacsson N., Bjurner P., Morin C.M. et al. A very brief self-report scale for measuring insomnia severity using two items from the Insomnia Severity Index - development and validation in a clinical population. *Sleep Med.* 2021;81:365–374. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.003>.
- Wu Y., Levis B., Sun Y., He C., Krishnan A., Neupane D. et al. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major depression: systematic review and individual participant data meta-analysis. *BMJ.* 2021;373:n972. <https://doi.org/10.1136/bmj.n972>.
- Hendriks C., Drent M., Elfferich M., De Vries J. The Fatigue Assessment Scale: quality and availability in sarcoidosis and other diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(5):495–503. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000496>.
- Machado M.O., Kang N.C., Tai F., Sambhi R.D.S., Berk M., Carvalho A.F. et al. Measuring fatigue: a meta-review. *Int J Dermatol.* 2021;60(9):1053–1069. <https://doi.org/10.1111/ijd.15341>.
- Omelyanovskiy V., Musina N., Ratushnyak S., Bezdenezhnykh T., Fediaeva V., Roudijk B., Purba F.D. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia. *Qual Life Res.* 2021;30(7):1997–2007. <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02804-6>.
- Linton S.J., Shaw W.S. Impact of Psychological Factors in the Experience of Pain. *Physical Therapy.* 2011;91(5):700–711. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100330>.
- Hurler R.W., Adams M.C. Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. *Anesth Analg.* 2008;107(1):309–317. <https://doi.org/10.1213/01.an.0b013e31816ba437>.
- Keogh E., McCracken L.M., Eccleston C. Do men and women differ in their response to interdisciplinary chronic pain management? *Pain.* 2005;114(1–2):37–46. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.009>.

14. Palmeira C.C., Ashmawi H.A., Posso Ide P. Sex and pain perception and analgesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61(6):814–828. [https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(11\)70091-5](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(11)70091-5).
15. Meng W., Deshmukh H.A., Donnelly L.A. Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTC2); Surrogate markers for Micro- and Macro-vascular hard endpoints for Innovative diabetes Tools (SUMMIT) study group, Torrance N., Colhoun H.M., Palmer C.N., Smith B.H. A Genome-wide Association Study Provides Evidence of Sex-specific Involvement of Chr1p35.1 (ZSCAN20-TLR12P) and Chr8p23.1 (HMGB1P46) With Diabetic Neuropathic Pain. *EBioMedicine.* 2015;2(10):1386–1393. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.001>.
16. Craft R.M. Modulation of pain by estrogens. *Pain.* 2007;132(1):S3–S12. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.09.028>.
17. Martínez-Martínez L.A., Mora T., Vargas A., Fuentes-Iniestra M., Martínez-Lavín M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(3):146–150. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000089>.
18. Lindell M., Grimby-Ekman A. Stress, non-restorative sleep, and physical inactivity as risk factors for chronic pain in young adults: A cohort study. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262601>.
19. Eisenlohr-Moul T.A., Crofford L.J., Howard T.W., Yepes J.F., Carlson C.R., de Leeuw R. Parasympathetic reactivity in fibromyalgia and temporomandibular disorder: associations with sleep problems, symptom severity, and functional impairment. *J Pain.* 2015;16(3):247–257. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.12.005>.
20. Martínez-Lavín M. Fibromyalgia in women: somatisation or stress-evoked, sex-dimorphic neuropathic pain? *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):422–425. <https://doi.org/10.55563/clinexp/rheumatol/0c7d6v>.
21. Gupta A., Silman A.J., Ray D., Morriss R., Dickens C., MacFarlane G.J., Chiu Y.H., Nicholl B., McBeth J. The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(4):666–671. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei363>.
22. Queiroz L.P., Peres M.F., Piovesan E.J., Kowacs F., Ciciarelli M.C., Souza J.A., Zukerman E. A nationwide population-based study of tension-type headache in Brazil. *Headache.* 2009;49(1):71–78. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01227.x>.
23. Russell M.B., Levi N., Saltyte-Benth J., Fenger K. Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(2):153–160. <https://doi.org/10.1007/s10654-005-6031-3>.
24. McCracken L.M., Eccleston C. Coping or acceptance: what to do about chronic pain? *Pain.* 2003;105(1–2):197–204. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(03\)00202-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00202-1).
25. Bernal-Utrera C., Gonzalez-Gerez J.J., Anarte-Lazo E., Rodriguez-Blanco C. Manual therapy versus therapeutic exercise in non-specific chronic neck pain: a randomized controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):682. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04610-w>.
26. Rodero B., Casanueva B., Luciano J.V., Gili M., Serrano-Blanco A., García-Campayo J. Relationship between behavioural coping strategies and acceptance in patients with fibromyalgia syndrome: elucidating targets of interventions. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12(1):143. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-143>.
27. Geneen L.J., Moore R.A., Clarke C., Martin D., Colvin L.A., Smith B.H. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD011279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011279.pub3>.
28. Sisignano M., Parnham M.J., Geisslinger G. Novel Approaches to Persistent Pain Therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(6):367–377. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.04.003>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Воробьева О.В., Герцог А.А., Морозова Т.Е.

Концепция и дизайн исследования – Герцог А.А., Воробьева О.В., Морозова Т.Е.

Написание текста – Герцог А.А., Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Резе А.Г., Заугольников Т.В., Самохина Е.О.

Сбор и обработка материала – Герцог А.А., Резе А.Г., Самохина Е.О.

Обзор литературы – Воробьева О.В., Герцог А.А., Резе А.Г., Самохина Е.О.

Перевод на английский язык – Герцог А.А., Заугольников Т.В.

Анализ материала – Герцог А.А., Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Резе А.Г., Заугольников Т.В., Самохина Е.О.

Статистическая обработка – Герцог А.А., Резе А.Г., Самохина Е.О.

Редактирование – Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Заугольников Т.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Герцог А.А., Воробьева О.В., Морозова Т.Е., Резе А.Г., Заугольников Т.В., Самохина Е.О.

### Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Vorob'eva, Anna A. Gertsog, Tatiana E. Morozova

Study concept and design – Anna A. Gertsog, Olga V. Vorob'eva, Tatiana E. Morozova

Text development – Anna A. Gertsog, Olga V. Vorob'eva, Tatiana E. Morozova, Andrey G. Reze, Tatiana V. Zaugolnikova, Elena O. Samokhina

Collection and processing of material – Anna A. Gertsog, Andrey G. Reze, Elena O. Samokhina

Literature review – Olga Vorob'eva, Anna A. Gertsog, Andrey G. Reze, Elena O. Samokhina

Translation into English – Anna A. Gertsog, Tatiana V. Zaugolnikova

Material analysis – Anna A. Gertsog, Olga V. Vorob'eva, Tatiana E. Morozova, Andrey G. Reze, Tatiana V. Zaugolnikova, Elena O. Samokhina

Statistical processing – Anna A. Gertsog, Andrey G. Reze, Elena O. Samokhina

Editing – Olga V. Vorob'eva, Tatiana E. Morozova, Tatiana V. Zaugolnikova

Approval of the final version of the article – Anna A. Gertsog, Olga V. Vorob'eva, Tatiana E. Morozova, Andrey G. Reze, Tatiana V. Zaugolnikova, Elena O. Samokhina

### Информация об авторах:

**Герцог Анна Алексеевна**, ассистент кафедры общей врачебной практики Института последипломного образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3324-5472>; gertsog.aa@gmail.com

**Воробьева Ольга Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Института последипломного образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>; ovvorobeva@mail.ru

**Морозова Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики Института последипломного образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>; temorozova@gmail.com

**Резе Андрей Геннадьевич**, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики Института последипломного образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2337-7420>; [andrey.reze@gmail.com](mailto:andrey.reze@gmail.com)

**Заугольникова Татьяна Васильевна**, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики Института последипломного образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5148-1551>; [tzaugol@gmail.com](mailto:tzaugol@gmail.com)

**Самохина Елена Олеговна**, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики Института последипломного образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6550-2915>; [elenasamokhina@mail.ru](mailto:elenasamokhina@mail.ru)

#### **Information about the authors:**

**Anna A. Gertsog**, Assistant of the Department of General Medical Practice, Institute of Post-Graduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3324-5472>; [gertsog.aa@gmail.com](mailto:gertsog.aa@gmail.com)

**Olga V. Vorobeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice, Institute of Post-Graduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>; [ovvorobeva@mail.ru](mailto:ovvorobeva@mail.ru)

**Tatiana E. Morozova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Medical Practice, Institute of Post-Graduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3748-8180>; [temorozova@gmail.com](mailto:temorozova@gmail.com)

**Andrey G. Reze**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice, Institute of Post-Graduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2337-7420>; [andrey.reze@gmail.com](mailto:andrey.reze@gmail.com)

**Tatiana V. Zaugolnikova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice, Institute of Post-Graduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5148-1551>; [tzaugol@gmail.com](mailto:tzaugol@gmail.com)

**Elena O. Samokhina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice, Institute of Post-Graduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6550-2915>; [elenasamokhina@mail.ru](mailto:elenasamokhina@mail.ru)



# Головные боли, ассоциированные с COVID-19

Г.Р. Табеева, <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>, [grtabeeva@gmail.com](mailto:grtabeeva@gmail.com)

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

## Резюме

Головная боль как является частым симптомом острого периода COVID-19, так и нередко персистирует длительное время после перенесенной инфекции. Среди всех неврологических проявлений COVID-19 головная боль является ведущим симптомом, а примерно у пятой части пациентов она может быть тяжелым дезадаптирующим расстройством. У пациента с COVID-19 может возникать новый тип головной боли или усугубляться паттерн имеющейся первичной цефалгии. В острый период инфекции у большинства пациентов цефалгия может рассматриваться как головная боль, связанная с острой вирусной инфекцией. Однако нередко рассматриваются и иные формы, такие как кашлевая головная боль, головная боль при физической активности и др. В этих случаях цефалгические проявления коррелируют с другими симптомами COVID-19. Длительно персистирующие головные боли как один из наиболее частых и стойких симптомов постковидного синдрома чаще протекают по типу головной боли напряжения и мигрени и существенно чаще выявляются у лиц с предшествующим анамнезом цефалгии. Многообразие фенотипов головных болей при COVID-19 требует привлечения универсальных стратегий их лечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее изученными и часто используемыми в клинической практике средствами для облегчения боли, а также лихорадки и других симптомов инфекции. Длительный опыт применения НПВП в клинической практике, наличие клинических данных и результатов специальных исследований обуславливают возможность их применения у пациентов с COVID-19 и жалобами на головные боли. Тем не менее для эффективного и безопасного применения НПВП у этой категории пациентов требуется тщательный анализ современных данных их применения.

**Ключевые слова:** COVID-19, неврологические осложнения, постковидный синдром, головные боли, мигрень

**Для цитирования:** Табеева Г.Р. Головные боли, ассоциированные с COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;17(3):61–67. <https://doi.org/10.21518/ms2023-051>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Headaches associated with COVID-19

Gyuzyal R. Tabeeva, <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>, [grtabeeva@gmail.com](mailto:grtabeeva@gmail.com)

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

## Abstract

Headache is a common symptom of both the acute and post-COVID-19 periods which often persists for a long time. Headache is the leading symptom among all the neurological manifestations of COVID-19, and it also can be a severe deconditioning disorder in about one fifth of patients. A new type of headache may occur or an existing primary cephalalgia pattern may worsen in a patient with COVID-19. During the acute period of infection, cephalgia in most patients can be considered as a headache associated with acute viral infections. However, other forms such as a cough headache, exertional headache, etc. are often considered. In these cases, cephalgic manifestations correlate with other COVID-19 symptoms. The long-term persistent headaches, as one of the most frequent and persistent symptoms of the post-COVID syndrome, often occur according to the type of tension headaches and migraines and are significantly more often detected in people with a prior history of cephalalgia. The diversity of headache phenotypes in COVID-19 requires the involvement of universal strategies for their management. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most widely investigated and commonly used to relieve pain in clinical practice, as well as fever and other symptoms of infection. The long-term experience with the use of NSAIDs in clinical practice, the availability of clinical data and the results of special studies reveal the possibility of their usage in patients with COVID-19 and complaints of headaches. However, a thorough analysis of current records of their use in patients with COVID-19 is required for the effective and safe use of NSAIDs in this category of patients.

**Keywords:** COVID-19, neurological complications, post-COVID syndrome, headaches, migraine

**For citation:** Tabeeva G.R. Headaches associated with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):61–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-051>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) часто сопровождается неврологическими симптомами, среди которых наиболее распространенными являются головная боль, аносмия, агевзия и миалгия [1, 2]. В более ранних исследованиях, опубликованных в первой половине 2020 г., было показано, что частота жалоб на головные боли в среднем составляет 10% среди пациентов с COVID-19 [3]. Позже проведенные исследования выявили значительно более высокую представленность головной боли [4], причем в 14–19% случаев она может быть тяжелым дезадаптирующим расстройством, представляющим серьезную проблему при ведении этих пациентов [2].

По данным различных исследований, в целом частота головной боли при COVID-19 варьирует от 6,5 до 71% [5, 6]. При этом головная боль у пациента с COVID-19 может быть как *de novo*, так и проявляться фенотипом ранее имеющих первичных головных болей. В ряде исследований подчеркивается характерный паттерн головной боли, проявления которой коррелируют с другими симптомами COVID-19, что более типично для острой фазы заболевания [7]. С другой стороны, по мере накопления данных наблюдений за пациентами с длительными последствиями COVID-19 все чаще описываются длительно персистирующие головные боли как один из наиболее частых и стойких симптомов постковидного синдрома [8].

## ГОЛОВНЫЕ БОЛИ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19

В острой фазе COVID-19 на головную боль жалуются от 35,8 до 58,6% пациентов [9]. Частота головной боли варьирует в зависимости от степени тяжести заболевания и чаще встречается у амбулаторных пациентов. Возникновение головной боли более характерно для молодых лиц и тех, кто имел в анамнезе первичные цефалгии, чаще мигрень [10]. Также тяжесть и клинические проявления головной боли коррелируют с другими симптомами острого периода заболевания, такими как аносмия, агевзия и миалгии [7]. В некоторых исследованиях отмечена связь между лихорадкой и головной болью при COVID-19 [2, 10], хотя эта взаимосвязь выявляется не всегда, что делает затруднительным рассмотрение ее как вторичной цефалгии при системной вирусной инфекции [11]. Существуют разногласия относительно прогностического значения головной боли. Не выявляется ассоциации между наличием головной боли и продолжительностью пребывания в стационаре, хотя среди лиц с головной болью регистрируется более короткая длительность заболевания и более низкий уровень смертности [1, 10, 12].

Головная боль возникает в начале симптоматической фазы COVID-19 с первого дня болезни в 39–55% случаев и является первым симптомом заболевания у 6–29% пациентов, а в некоторых случаях головная боль может быть единственным симптомом COVID-19 [2, 13]. Между тем среди пациентов с головной болью от 47 до 80% лиц имели в анамнезе рецидивирующие цефалгии, которые, однако, в острый период заболевания характеризовались

иным паттерном и более тяжелыми болевыми проявлениями по сравнению с предшествующими головными болями [4]. Чаще они описываются как умеренные или интенсивные, давящего или стягивающего характера, часто сопровождаются фото-, фонофобией, тошнотой и (или) рвотой (в 14–43% случаев) [14].

Несмотря на фенотипическое многообразие головных болей в острый период COVID-19, в большинстве исследований их происхождение связывают с инфекционным заболеванием. Так, у пациентов, наблюдавшихся в специализированном госпитале в Испании [15], головная боль во время симптоматической фазы COVID-19 в 94,3% случаев соответствовала критериям Международной классификации головных болей (МКГБ-3) – «головной боли при острой вирусной инфекции» [16]. Верификация этой формы требует поиска причинно-следственных связей, которые должны быть продемонстрированы как минимум двумя из следующих признаков:

- 1) головная боль развивается в тесной временной связи с началом системной вирусной инфекции;
- 2) головная боль значительно усиливается параллельно с обострением системной вирусной инфекции;
- 3) головная боль значительно уменьшается или прекращается параллельно с улучшением или исчезновением системной вирусной инфекции;
- 4) головная боль имеет одну из следующих характеристик или обе:
  - а) диффузная боль;
  - б) умеренная или сильная интенсивность боли.

Более того, согласно МКГБ-3, головную боль можно определить как острую, если она присутствует в течение менее 3 мес., или как хроническую, если она присутствует в течение более 3 мес. [16].

Однако более детальный анализ выявляет и другие формы первичных и вторичных головных болей. Так, около 25% пациентов испытывают головную боль, отвечающую критериям мигрени [17], тогда как наиболее частым фенотипом является головная боль напряжения. Причем мигреноподобные характеристики наблюдаются и у пациентов без наличия мигрени в анамнезе [17]. Учитывая, что кашель является частым симптомом COVID-19, в некоторых исследованиях сообщалось, что в 2–16% случаев цефалгии отвечали критериям кашлевой головной боли [18]. При любом типе головной боли также часто описывают ее провокацию физической активностью (10–53%), движением головы (31%), движением глаз (19%) и наклонами (7%) [18].

В некоторых исследованиях показано влияние цефалгического синдрома на течение и прогноз COVID-19. Так, по данным E. Caronna et al., наличие головной боли в острый период было связано с более коротким течением COVID-19 [17]. В другом исследовании Y.M.J. Goërtz et al. на основании анализа 1000 пациентов с COVID-19 в отделении неотложной помощи выявили обратную корреляцию головной боли с худшими исходами заболевания [19]. Кроме того, есть предположение, что головная боль при COVID-19 связана с более низкой смертностью [20], что подтверждается большим метаанализом, показывающим

значительно более высокий коэффициент выживания среди больных COVID-19 с цефалгическими проявлениями заболевания [21]. Лучший прогноз среди этих пациентов характеризовался более низкими уровнями С-реактивного белка и более низкими и более стабильными уровнями интерлейкина 6 во время госпитализации по сравнению с лицами без головной боли.

Относительно течения цефалгического синдрома у пациентов с COVID-19 в настоящее время имеются ограниченные данные. В проспективном исследовании с последующим 6-недельным наблюдением средняя продолжительность головной боли составила 2 нед., однако у 37,8% пациентов с COVID-19 наблюдалось персистирование головной боли в более длительном периоде [17]. Примечательно, что у 50% из них ранее не было жалоб на головные боли. Более длительные наблюдения показывают, что распространенность головной боли спустя 3 мес. от начала заболевания составляет около 38% [19] и около 2% через 6 мес. [20].

## ГОЛОВНЫЕ БОЛИ И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Среди пациентов с COVID-19 и наличием головной боли в острый период заболевания у 6–45% она сохраняется за пределами симптоматической фазы [18]. E. Caronna et al. провели анализ 130 пациентов и выявили, что через 6 нед. у 37,8% головные боли персистировали весь период наблюдения, причем у половины из них не было предшествующего анамнеза головной боли [17]. Головную боль в качестве продромального симптома отмечали 21,4% пациентов. У 61% пациентов головная боль была ежедневной и постоянной [17]. Среди этих пациентов существенно доминировали женщины.

В большом систематическом обзоре 36 клинических исследований C. Fernández-de-las-Peñas et al. провели анализ течения головных болей в остром и постковидном периоде и показали, что они продолжаются до 60 дней у 16,5% пациентов, в течение 90 дней у 10,6% и в течение более 180 дней от начала заболевания в 8,4% случаев [21]. Таким образом, наблюдается уменьшение распространенности головной боли с течением времени. Анализ данных шести испанских когортных исследований, в которые включены 905 взрослых с головной болью в острой фазе COVID-19, также показал снижение распространенности головной боли с течением времени (через 1 мес. – 31%; через 3 мес. – 19%, через 6 мес. – 16,8% и через 9 мес. – 16%) [22]. Причем более сильная головная боль в острой фазе заболевания была ассоциирована с большей представленностью персистирующей головной боли спустя 9 мес. наблюдения [22].

В проблеме взаимоотношений коронавирусной инфекции и головных болей одним из наиболее трудных вопросов остается роль первичных цефалгий во время постковидного периода. В исследовании C. Fernández-de-las-Peñas et al., в котором оценивались пациенты в постковидном периоде, было выявлено, что в течение 7-месячного периода наблюдения наличие предшествующего анамнеза мигрени не было предиктором длительного

персистирования головной боли [23]. С другой стороны, известно, что предшествующие первичные головные боли могут значительно усугубляться после COVID-19 [24]. Имеются наблюдения о дебюте такого редкого типа первичной цефалгии, как новая ежедневная персистирующая головная боль [25]. Ввиду трудностей верификации данной формы во всех случаях требуется исключать симптоматические головные боли.

Влияние COVID-19 на лиц с мигренью было оценено в нескольких исследованиях, которые демонстрируют, что существуют данные об увеличении частоты и интенсивности мигрени, а также о нарастании частоты использования симптоматических средств для купирования приступов головной боли на фоне перенесенного COVID-19, что нередко связывают с влиянием психосоциальных стрессоров, связанных с пандемией [26, 27]. Эти наблюдения находятся в логическом соответствии с данными о том, что среди пациентов с предшествующим анамнезом первичной головной боли при заболевании COVID-19 чаще наблюдаются тяжелый цефалгический синдром по сравнению с лицами без анамнеза головной боли (52,9 против 47,1%) [28]. Негативное влияние пандемии COVID-19 в целом также было продемонстрировано у пациентов с чрезмерным потреблением симптоматических средств для купирования головной боли. Например, C. Li et al. продемонстрировали, что у пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью наблюдалось отчетливое ухудшение ее течения и утяжеление ведения пациентов в период отмены абзусных препаратов во время пандемии по сравнению с периодом до пандемии [29].

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология головной боли в условиях острой фазы инфекции SARS-CoV-2 может опосредоваться как специфическими, так и неспецифическими механизмами. Возможные неспецифические механизмы возникновения головной боли в COVID-19 включают прямое вирусное повреждение, воспалительный процесс, гипоксемию, коагулопатию и дисфункцию эндотелия.

На роль вирусной инвазии и местных воспалительных реакций в происхождении алгических проявлений COVID-19 указывает связь между головной болью, аносмией и агевзией. Эти симптомы чаще всего возникают в начале симптоматической фазы заболевания и тесно ассоциированы с цефалгическим синдромом [1, 2, 6]. В серии наблюдений, в которых оценивали пациентов с постоянной головной болью и аносмией при COVID-19, показаны случаи микрогеморрагий на магнитно-резонансной томографии в области обонятельной луковицы [30]. Известно, что головная боль чаще ассоциирована с такими симптомами COVID-19, как озноб, лихорадка, боль в горле, усталость и миалгия [2]. С другой стороны, от 46 до 62% лиц, которые ранее испытывали головную боль, связанную с вирусной инфекцией, отметили, что цефалгические проявления при COVID-19 имеют схожие характеристики. На фоне коронавирусной инфекции

у лиц с тяжелой головной болью по сравнению с пациентами без головной боли выявляются более высокие уровни воспалительных сывороточных интерлейкинов и цитокинов [31, 32]. Кроме того, симптомы риносинусита также чаще выявляются среди пациентов с головной болью [30].

Таким образом, эти данные подтверждают предположение о роли прямого вирусного и сосудистого повреждения, а также местного воспалительного процесса в происхождении головной боли при COVID-19. В принципе как повреждение обонятельного пути, так и воспаление носовой полости способны активировать тригеминоvascularную систему (ТВС) и вызывать головную боль [33]. Другой неспецифический механизм, который может участвовать в этих процессах, – это гипоксическое состояние, которое может привести к вазодилатации церебральных сосудов и, следовательно, появлению головной боли [2].

Однако сам SARS-CoV-2 может активировать специфические патофизиологические механизмы, приводящие к головной боли, которые могут потенциально использовать как прямую вирусную инвазию нервной системы, так и системные факторы. Например, тот факт, что головная боль при COVID-19 может иметь особенности мигрени даже у людей без ее наличия в анамнезе, указывают на ТВС как одну из возможных мишеней для вируса SARS-CoV-2.

Возможность прямой инвазии центральной нервной системы (ЦНС) в SARS-CoV-2 связана с его нейротропизмом, наблюдаемым также при SARS-CoV и MERS-CoV, и подтверждается большим спектром неврологических осложнений при COVID-19 [34]. Этот процесс может осуществляться двумя путями: обонятельный путь и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Наиболее известный из них представлен обонятельным маршрутом, поскольку он может объяснить связь между головной болью и anosmией, причем вирус должен вторгаться через периферические терминалы и посредством транссинаптических путей проникать в ЦНС. Вирус COVID-19 может интернализироваться в нервных терминалах посредством эндоцитоза и путем ретроградного транспорта распространяться транссинаптически по другим областям мозга, используя ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) как основной рецептор проникновения в клетку [35]. Рецепторы АПФ2 присутствуют на эпителиальных клетках слизистой оболочки носа. Тем не менее РНК SARS-CoV-2 обнаруживается не только в носовой слизистой оболочке, но и в обонятельной луковице и различных терминалах тройничного нерва, иннервирующих конъюнктиву, роговицу, слизистую оболочку неба, и в тригеминальном ганглии [36].

С другой стороны, SARS-CoV-2 может диссеминироваться кровотоком и достигать менингеальных оболочек, что связано с присутствием рецепторов АПФ2 в сосудах головного мозга [36] и, по-видимому, подтверждает возможность вируса проходить интактный ГЭБ и проникать в ЦНС. Вирус проникает в эндотелиальные клетки сосудистой системы головного мозга и активирует нейтрофилы, макрофаги и комплементарные пути, промотируя воспалительные реакции [36]. Провоспалительные цитокины

могут привести к нестабильности ГЭБ, дальнейшему повреждению мозга и активировать ТВС, вызывая головную боль [37]. Более того, коагулопатия является хорошо известным при COVID-19 фактором, способствующим формированию микроэмболов в сосудах головного мозга [36], что также может участвовать в механизмах генерации головной боли. Тем не менее SARS-CoV-2 через фенестрированные капилляры также может проникать в мозг в областях повреждения ГЭБ, таких как срединное возвышение гипоталамуса и другие околожелудочковые образования, что также может вносить вклад в формирование цефалгических проявлений [38].

Среди системных факторов, которые могут повредить мозг, следует упомянуть способность COVID-19 вызывать гипervоспалительное состояние, известное как цитокиновый шторм, с активацией интерлейкина 6, уровни которого, по-видимому, коррелируют с нарушением регуляции других факторов коагуляции и воспалительных биомаркеров, что может быть фактором, способствующим манифестации мигрени [39]. Другие молекулы, такие как пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), также могут участвовать в формировании головной боли в условиях COVID-19. CGRP путем вазодилатации и модификации сосудистой проницаемости потенциально позволяет рекрутировать воспалительные клетки в локальных областях, участвуя в воспалении и сепсисе ткани. Уровни CGRP повышаются во время приступов мигрени [40] и головной боли при COVID-19 [2]. Более того, создан новый таргетный препарат против CGRP для лечения пациентов с COVID-19, который в настоящее время находится в стадии клинических исследований [25].

С патофизиологической точки зрения необходимо рассматривать и другие механизмы, лежащие в основе персистирующей головной боли в контексте COVID-19, которые могут отличаться от головной боли, испытываемой в острой фазе заболевания. Определенная доля пациентов, не имеющих анамнеза головной боли до заболевания COVID-19, длительное время испытывает постоянную головную боль в последующие месяцы, что может указывать на их постинфекционную природу, в том числе для случаев новой ежедневной персистирующей головной боли [25], что, возможно, связано с сенситизацией ТВС вследствие персистирующего воспаления из-за активации микроглии и высвобождения воспалительных медиаторов, таких как глутамат, интерлейкины, белки комплемента, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , хинолиновая кислота, повышение уровней которой может привести к активации глутамата и рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат) [41].

## ЛЕЧЕНИЕ

Специфического лечения головной боли, связанной с COVID-19, не существует, и выбор лекарственных средств зависит от нескольких факторов:

- 1) фенотипа головной боли (мигреноподобная или головная боль напряжения);
- 2) сопутствующих заболеваний пациента;



3) наличия других сопутствующих состояний, которые развились в острой или в постковидной фазе: нарушения сна, расстройства настроения, ухудшение памяти и т. д.

При наличии мигренозной цефалгии для купирования головной боли могут использоваться триптаны и другие специфические средства. Хотя были высказаны опасения по поводу использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) во время вспышки COVID-19 из-за предполагаемого риска того, что они могут активировать АПФ2 и, следовательно, способствовать заражению SARS-CoV-2, четких научных данных, которые исключают их использование среди населения в целом, нет [42, 43]. Кортикостероиды, которые представляют собой эффективное лечение при мигренозном статусе, по-видимому, полезны при тяжелом течении COVID-19 [43]. Таким образом, они представляют собой потенциально безопасные препараты для использования у пациентов с длительной головной болью, не поддающейся другим неотложным методам лечения [43]. Также могут быть полезны блокады периферических нервов, особенно большого затылочного нерва [42].

В случае персистирующей головной боли, фенотипически протекающей как мигрень, возможно превентивное назначение фармакологических средств. В отношении конкретных методов профилактики мигрени следует обратить внимание на два обстоятельства, связанные с COVID-19. Во-первых, несмотря на изначально появившиеся опасения относительно использования ингибиторов АПФ, исходя из текущих данных, у пациентов, получавших эти препараты, не было повышенного риска COVID-19, поэтому их применение в качестве профилактических средств при головной боли считается безопасным [44]. Во-вторых, поскольку CGRP участвует в механизмах воспалительных реакций, безопасность антагонистов CGRP во время пандемии изучалась при сравнении пациентов с мигренью, получавших лечение моноклональными антителами против CGRP и без них [45]. Результаты показали, что количество случаев COVID-19 и степень тяжести заболевания были одинаковыми между группами.

НПВП являются универсальными средствами для лечения головных болей различной этиологии. Использование НПВП, в частности ибупрофена, для облегчения лихорадки, боли и воспаления эффективно, что было продемонстрировано в том числе в больших метаанализах [46–48]. Споры относительно использования НПВП во время пандемии COVID-19 возникли из нескольких источников. Обеспокоенность тем, что НПВП, такие как ибупрофен, могут ухудшать клинические исходы у инфицированных COVID-19, стала предметом международной дискуссии после единичных сообщений [43]. Всемирная организация здравоохранения первоначально рекомендовала не использовать ибупрофен при COVID-19, но позже было отмечено, что доказательств в поддержку этого утверждения недостаточно и нет никакой связи между использованием НПВП и ухудшением клинических исходов у пациентов с COVID-19 [41]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выпустило доку-

мент, указывающий, что НПВП уменьшают воспаление и могут отсрочить или свести к минимуму признаки и симптомы инфекции<sup>1</sup>.

Теоретически ограничение применения НПВП в условиях тяжелого вирусного заболевания может быть связано с повышенным риском отека легких из-за снижения почечной перфузии, что приводит к гиперволемии и гипернатриемии, маскировке первых признаков инфекции и снижению температуры тела, что может поддерживать репликацию вируса. Однако имеются слабые доказательства, показывающие, что использование НПВП до или во время вирусных или бактериальных инфекций нижних дыхательных путей приводит к более высокой частоте осложнений, включая пневмонию, плевральные выпоты, перитонзиллярный абсцесс, диссеминацию инфекции, синуситы, менингит и отит [49]. НПВП ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) 1 и ЦОГ-2 и могут задерживать разрешение воспаления, что было показано на моделях острого повреждения легких у животных [49]. Считается также, что НПВП увеличивают экспрессию АПФ [49]. Поэтому потенциальная обеспокоенность по поводу использования НПВП во время пандемии COVID-19 заключалась в увеличении риска заражения инфекцией из-за активизации АПФ2. Например, пациенты с диабетом, принимающие ингибиторы АПФ, которые одновременно принимают ибупрофен, могут подвергаться повышенному риску заражения инфекцией COVID-19. Однако эта корреляция между ибупрофеном и АПФ2 оценивалась на крысах с диабетом и не применялась в исследованиях на людях [50].

Серия наблюдений за пациентами с COVID-19 в отделении интенсивной терапии во Франции показала, что ни один из 9 умерших пациентов не принимал НПВП до госпитализации [43]. Кроме того, исследования влияния использования напроксена и ибупрофена в лечении пациентов в критическом состоянии с COVID-19 не продемонстрировали ухудшения клинических исходов и не идентифицировали каких-либо веских доказательств в пользу ограничения их использования у этой категории пациентов [43].

В целом использование ибупрофена характеризуется высоким уровнем безопасности в облегчении боли, лихорадки и других симптомов респираторных инфекций [51]. E. Rinott et al. в специальном исследовании пациентов с COVID-19 показали, что применение ибупрофена не было связано с ухудшением клинических исходов заболевания [52]. Эти результаты подтверждены L.C. Lund et al. при анализе лиц с положительным результатом теста на SARS-CoV-2, у которых применение НПВП не было связано с повышением смертности, числа госпитализаций или осложнениями инфекции [53]. Схожие результаты получены и в других исследованиях [54, 55].

Между тем клинические исследования показывают, что НПВП, такие как ибупрофен, могут быть полезны на раннем этапе лечения COVID-19 [50]. Они подавляют активность воспалительных реакций, которые приводят к лимфоцитопении и иммуносупрессии [56]. Более того, НПВП, используемые на ранних этапах клинического течения COVID-19,

<sup>1</sup> FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-19>.

могут предотвратить прогрессирование заболевания. Для раннего лечения COVID-19 рекомендуется добавление НПВП к нитазоксаниду/азитромицину, что было опубликовано в клиническом отчете, демонстрирующем клиническую эффективность вышеупомянутой комбинации [57]. Было обнаружено, что ибупрофен и диклофенак калия превосходят обычно используемый парацетамол не только с точки зрения их обезболивающего и жаропонижающего действия, заметного повышения количества лимфоцитов и улучшения иммунного ответа у пациентов с COVID-19, но и в отношении эффективности лечения в целом [57].

N. Moore et al. провели метаанализ 92 853 публикаций, в которых упоминается COVID-19, в 266 упоминаются НПВП и в 61 – ибупрофен [58]. В трех исследованиях анализировалось влияние НПВП на риск заражения SARS-CoV-2, в пяти описывался риск госпитализации, в 10 работах анализировался уровень смертности и в 6 – частота тяжелых исходов заболевания. В целом авторы не обнаружили признаков какой-либо отрицательной связи применения НПВП, в том числе ибупрофена, при инфекции SARS-CoV-2 и всех перечисленных событиях. Не выявлено повышенного риска заражения SARS-CoV-2 среди населения в целом или в определенных группах, применявших НПВП или ибупрофен. Кроме того, не обнаружено повышенного риска госпитализации или тяжелого течения COVID-19 у лиц, принимавших ибупрофен или НПВП, и не выявлено повышенного риска смерти

от COVID-19 у пациентов, использующих НПВП или ибупрофен. Более того, анализ фактически показал более низкий риск смертности у пациентов, принимавших НПВП [58], что согласуется с ролью воспаления и цитокинового шторма при тяжелом течении COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, длительный опыт применения НПВП в клинической практике для облегчения головной боли различной этиологии делает их универсальными средствами. Возможность их применения у пациентов с COVID-19 должна основываться на клинических данных и результатах специальных исследований.

Научные и клинические данные о последствиях пандемии COVID-19 постоянно обновляются, что требует тщательного анализа актуальной информации. На сегодняшний день данные масштабных исследований и метаанализов позволяют констатировать возможность эффективного и безопасного использования НПВП у пациентов с COVID-19 для облегчения как головной боли, так и других симптомов заболевания. В целом решение о применении НПВП во время пандемии должно приниматься индивидуально для каждого конкретного пациента.

Поступила / Received 13.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

## Список литературы / References

- Liguori C., Pierantozzi M., Spanetta M., Sarmati L., Cesta N., Iannetta M. et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun*. 2020;88:11–16. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.037>.
- Sampaio Rocha-Filho P.A., Albuquerque P.M., Carvalho L.C.L.S., Dandara Pereira Gama M., Magalhães J.E. Headache, anosmia, ageusia and other neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):2. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01367-8>.
- Islam M.A., Alam S.S., Kundu S., Hossain T., Kamal M.A., Cavestro C. Prevalence of Headache in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis of 14,275 Patients. *Front Neurol*. 2020;11:562634. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.562634>.
- García-Azorín D., Sierra A., Trigo J., Alberdi A., Blanco M., Calcerrada I. et al. Frequency and phenotype of headache in COVID-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):14674. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94220-6>.
- Boley H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020;60(7):1415–1421. <https://doi.org/10.1111/head.13856>.
- Tostmann A., Bradley J., Bousema T., Yiek W.K., Holwerda M., Bleeker-Rovers C. et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(16):2000508. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508>.
- Rocha-Filho P.A.S., Magalhães J.E. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1443–1451. <https://doi.org/10.1177/0333102420966770>.
- Orrù G., Bertelloni D., Diolaiuti F., Mucci F., Di Giuseppe M., Biella M. et al. Long-COVID Syndrome? A Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(5):575. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050575>.
- Fernández-de-Las-Peñas C., Navarro-Santana M., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., García-Azorín D., Arendt-Nielsen L., Plaza-Manzano G. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3820–3825. <https://doi.org/10.1111/ene.15040>.
- Trigo J., García-Azorín D., Planchuelo-Gómez Á., Martínez-Pías E., Talavera B., Hernández-Pérez I. et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):94. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01165-8>.
- De Marinis M., Welch K.M. Headache associated with non-cephalic infections: classification and mechanisms. *Cephalalgia*. 1992;12(4):197–201. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1992.1204197.x>.
- Amanat M., Rezaei N., Roozbeh M., Shojaei M., Tafakhori A., Zoghi A. et al. Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: a multicenter prospective clinical study. *BMC Neurol*. 2021;21(1):116. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02152-5>.
- Toptan T., Aktan Ç., Başarı A., Boley H. Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache*. 2020;60(8):1788–1792. <https://doi.org/10.1111/head.13940>.
- Porta-Etessam J., Matías-Guiu J.A., González-García N., Gómez Iglesias P., Santos-Bueso E., Arriola-Villalobos P. et al. Spectrum of Headaches Associated With SARS-CoV-2 Infection: Study of Healthcare Professionals. *Headache*. 2020;60(8):1697–1704. <https://doi.org/10.1111/head.13902>.
- López J.T., García-Azorín D., Planchuelo-Gómez Á., García-Iglesias C., Dueñas-Gutiérrez C., Guerrero Á.L. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1432–1442. <https://doi.org/10.1177/0333102420965146>.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- Caronna E., Ballvé A., Llauredó A., Gallardo V.J., Arton D.M., Lallana S. et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1410–1421. <https://doi.org/10.1177/0333102420965157>.
- Sampaio Rocha-Filho P.A. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. *Headache*. 2022;62(6):650–656. <https://doi.org/10.1111/head.14319>.
- Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542–2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>.
- Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
- Fernández-de-Las-Peñas C., Navarro-Santana M., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., García-Azorín D., Arendt-Nielsen L., Plaza-Manzano G.

- Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3820–3825. <https://doi.org/10.1111/ene.15040>.
22. García-Azorín D., Layos-Romero A., Porta-Etessam J., Membrilla J.A., Caronna E., Gonzalez-Martinez A. et al. Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia*. 2022;42(8):804–809. <https://doi.org/10.1177/03331024211068074>.
  23. Fernández-de-Las-Peñas C., Gómez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Palacios-Ceña D., Florencio L.L., Guerrero A.L. et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia*. 2021;41(13):1332–1341. <https://doi.org/10.1177/03331024211020404>.
  24. Al-Hashel J.Y., Abokallawa F., Alenzi M., Alroughani R., Ahmed S.F. Coronavirus disease-19 and headache; impact on pre-existing and characteristics of de novo: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):97. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01314-7>.
  25. Caronna E., Alpuente A., Torres-Ferrus M., Pozo-Rosich P. Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios. *Headache*. 2021;61(8):1277–1280. <https://doi.org/10.1111/head.14197>.
  26. Szperka C.L., Ailani J., Barmherzig R., Klein B.C., Minen M.T., Halker Singh R.B., Shapiro R.E. Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers. *Headache*. 2020;60(5):833–842. <https://doi.org/10.1111/head.13810>.
  27. Al-Hashel J.Y., Ismail I.I. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on patients with migraine: a web-based survey study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):115. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01183-6>.
  28. Magdy R., Hussein M., Ragaie C., Abdel-Hamid H.M., Khallaf A., Rizk H.I., Dahshan A. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1422–1431. <https://doi.org/10.1177/0333102420965140>.
  29. Li C., Li Y., Ma M., Zhang Y., Bao J., Ge W. et al. The impact of COVID-19 pandemic on headache symptoms and drug withdrawal among patients with medication overuse headache: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2021;22(1):41. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01256-0>.
  30. Straburzyński M., Nowaczewska M., Budrewicz S., Waliszewska-Prośot M. COVID-19-related headache and sinonasal inflammation: A longitudinal study analysing the role of acute rhinosinusitis and ICHD-3 classification difficulties in SARS-CoV-2 infection. *Cephalalgia*. 2022;42(3):218–228. <https://doi.org/10.1177/03331024211040753>.
  31. Bolay H., Karadas Ö., Öztürk B., Sonkaya R., Tasdelen B., Bulut T.D.S. et al. HMGB1, NLRP3, IL-6 and ACE2 levels are elevated in COVID-19 with headache: a window to the infection-related headache mechanism. *J Headache Pain*. 2021;22(1):94. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01306-7>.
  32. Trigo J., García-Azorín D., Sierra-Mencia Á., Tamayo-Velasco Á., Martínez-Paz P., Tamayo E. et al. Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: A pilot, CASE-control, study on 104 patients. *J Headache Pain*. 2021;22(1):51. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01268-w>.
  33. Messlinger K., Neuhuber W., May A. Activation of the trigeminal system as a likely target of SARS-CoV-2 may contribute to anosmia in COVID-19. *Cephalalgia*. 2022;42(2):176–180. <https://doi.org/10.1177/03331024211036665>.
  34. Bergmann C.C., Lane T.E., Stohman S.A. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(2):121–132. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1343>.
  35. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
  36. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., Franz J., Thomas C., Mothes R. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021;24(2):168–175. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>.
  37. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., Van den Berge K., Gong B. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*. 2020;6(31):eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>.
  38. Schulte L.H., May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1987–1993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>.
  39. Yan J., Melemedjian O.K., Price T.J., Dussor G. Sensitization of dural afferents underlies migraine-related behavior following meningeal application of interleukin-6 (IL-6). *Mol Pain*. 2012;8:6. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-6>.
  40. Goadsby P.J., Edvinsson L., Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183–187. <https://doi.org/10.1002/ana.410280213>.
  41. Boldrini M., Canoll P.D., Klein R.S. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(6):682–683. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0500>.
  42. Maassen Van Den Brink A., de Vries T., Danser A.H.J. Headache medication and the COVID-19 pandemic. *J Headache Pain*. 2020;21(1):38. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01106-5>.
  43. Arca K.N., Smith J.H., Chiang C.C., Starling A.J., Robertson C.E., Halker Singh R.B. et al. COVID-19 and Headache Medicine: A Narrative Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) and Corticosteroid Use. *Headache*. 2020;60(8):1558–1568. <https://doi.org/10.1111/head.13903>.
  44. Gupta R., Misra A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc.). *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):251–254. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.012>.
  45. Caronna E., José Gallardo V., Alpuente A., Torres-Ferrus M., Sánchez-Mateo N.M., Viguera-Romero J. et al. Safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients with migraine during the COVID-19 pandemic: Present and future implications. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36(8):611–617. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.03.003>.
  46. Bailey E., Worthington H., Coulthard P. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth, a Cochrane systematic review. *Br Dent J*. 2014;216(8):451–455. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.330>.
  47. Moore R.A., Derry S., Aldington D., Wiffen P.J. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD008659. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008659.pub3>.
  48. Moore R.A., Wiffen P.J., Derry S., Maguire T., Roy Y.M., Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD010794. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010794.pub2>.
  49. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19. *BMJ*. 2020;368:m1185. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1185>.
  50. Ampomah S.K., Tagoe B., Adams I., Bugyei K.A. Efficacy and safety profile of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 management: A narrative review. *Front Pharmacol*. 2022;13:1063246. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1063246>.
  51. Winther B., Mygind N. Potential benefits of ibuprofen in the treatment of viral respiratory infections. *Inflammopharmacology*. 2003;11(4):445–452. <https://doi.org/10.1163/156856003322699627>.
  52. Rinott E., Kozier E., Shapira Y., Bar-Haim A., Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1259.e5–1259.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.003>.
  53. Lund L.C., Kristensen K.B., Reilev M., Christensen S., Thomsen R.W., Christiansen C.F. et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003308. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003308>.
  54. Chandan J.S., Zemedikun D.T., Thayakaran R., Byrne N., Dhalla S., Acosta-Mena D. et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):731–739. <https://doi.org/10.1002/art.41593>.
  55. Abu Esba L.C., Alqahtani R.A., Thomas A., Shamas N., Alswaidan L., Mardawi G. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):253–268. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00363-w>.
  56. Kelleni M.T. Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110982. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110982>.
  57. Kelleni M.T. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. *Pharmacol Res*. 2020;157:104874. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104874>.
  58. Moore N., Bosco-Levy P., Thurin N., Blin P., Droz-Perroteau C. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf*. 2021;44(9):929–938. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01089-5>.

### Информация об авторе:

**Табеева Гюзаль Рафкатовна**, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1; [grtabeeva@gmail.com](mailto:grtabeeva@gmail.com)

### Information about the author:

**Gyuzal R. Tabeeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Bldg. 1, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; [grtabeeva@gmail.com](mailto:grtabeeva@gmail.com)

# Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии

**В.А. Головачева**, <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:xoxo.veronicka@gmail.com)

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

## Резюме

**Введение.** Хроническая мигрень (ХМ) – неврологическое заболевание, которое часто сочетается с хронической инсомнией (ХИ). Для лечения пациентов с ХМ в сочетании с ХИ рекомендуется междисциплинарный подход, включающий когнитивно-поведенческую терапию (КПТ).

**Цель.** Оценить эффективность междисциплинарной программы лечения, включающей КПТ, в лечении пациентов с ХМ и ХИ. **Материалы и методы.** В исследование включены 54 пациента с ХМ и ХИ (19 мужчин и 35 женщин), средний возраст  $34,1 \pm 8,5$  года. Оценка клинико-психологических показателей проводилась до и после лечения (на 3-м, 6-м, 12-м месяце наблюдения) с помощью беседы, тестирований, дневников головной боли и сна. Всем пациентам проводилось междисциплинарное лечение, включающее фармакотерапию, отмену обезболивающих препаратов при наличии лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ), КПТ головной боли и инсомнии.

**Результаты.** Через 3 мес. после лечения наблюдалось статистически значимое снижение средних показателей по частоте головной боли, частоте приема обезболивающих, индексу тяжести инсомнии, шкале личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина, шкале депрессии Бека, шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность ( $p < 0,05$ ). На 6-м и 12-м месяце наблюдения достигнутые улучшения сохранялись. На 3-м месяце наблюдения 35 (65%) пациентов достигли клинического эффекта в лечении ХМ: частота головной боли снизилась на 50% и более, 41 (76%) пациент достиг клинического эффекта в лечении ХИ: индекс тяжести инсомнии уменьшился на 8 баллов и более. К 6-му месяцу у 42 (77,8%) пациентов был клинический эффект в терапии ХМ, у 44 (81,5%) пациентов – в терапии ХИ. К 12-му месяцу наблюдения достигнутые клинические эффекты сохранялись.

**Заключение.** Междисциплинарная программа, включающая КПТ, эффективна в лечении пациентов с ХМ и ХИ в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

**Ключевые слова:** головная боль, нарушения сна, междисциплинарное лечение, клинико-психологические показатели, профилактическая фармакотерапия

**Для цитирования:** Головачева В.А. Лечение хронической мигрени и инсомнии с помощью когнитивно-поведенческой терапии. *Медицинский совет.* 2023;17(3):68–76. <https://doi.org/10.21518/ms2023-080>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy

**Veronika A. Golovacheva**, <https://orcid.org/0000-0002-2752-4109>, [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:xoxo.veronicka@gmail.com)

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

## Abstract

**Introduction.** Chronic migraine (CM) is a neurological disease which is often comorbid with chronic insomnia (CI). The interdisciplinary approach including the cognitive behavioural therapy (CBT) is recommended for the treatment of patients with CM and comorbid CI.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of the interdisciplinary treatment program including CBT in the treatment of patients with CM and CI. **Materials and methods.** A total of 54 patients with CM and CI (19 men and 35 women, mean age  $34.1 \pm 8.5$  years), were enrolled in the study. The clinical and psychological characteristics were assessed before and after treatment (at Month 3, 6, 12) using interviewing, testing, headache and sleep diaries. All patients received the interdisciplinary treatment, including pharmacotherapy, discontinuation of pain medications in the presence of drug-induced headache (DIHA), CBT for headache and insomnia.

**Results.** Three months after treatment, there was a statistically significant decrease in mean scores for headache frequency, pain drugs dosing interval, insomnia severity index, as well as according to the Spielberger Khanin's Reactive and Personal Anxiety Scale, Beck Depression Scale, Impact of Migraine on Daily Activities Scale ( $p < 0.05$ ). The achieved improvements were maintained at Months 6 and 12 of the follow-up period. At Month 3, 35 (65%) patients achieved a clinical effect in the treatment of CM: the frequency of headache decreased by 50% or more, 41 (76%) patients achieved a clinical effect in the treatment of CI: the insomnia severity index decreased by 8 scores and more. At Month 6, 42 (77.8%) patients had a clinical effect in CM therapy, and 44 (81.5%) patients in CI therapy. The achieved clinical effects have been shown to be maintained by Month 12 of the follow-up period.



**Conclusion.** The interdisciplinary program including CBT is effective in the treatment of patients with CM and CI over the short- and long-term horizon.

**Keywords:** headache, sleep disorders, interdisciplinary treatment, clinical and psychological characteristics, preventive pharmacotherapy

**For citation:** Golovacheva V.A. Treatment of chronic migraine and insomnia with cognitive behavioral therapy. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(3):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-080>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая мигрень (ХМ) – неврологическое заболевание, проявляющееся приступами интенсивной головной боли и приводящее к значительному снижению качества жизни [1]. Распространенность ХМ в России составляет 6,8% в популяции [2], что несколько выше, чем показатели распространенности ХМ в других странах – от 0,9 до 5,1% [1]. Пациенты с ХМ – это лица преимущественно молодого и среднего возраста, среди которых преобладают женщины. В детском и подростковом возрасте мигрень обычно дебютирует, но в некоторых случаях она может хронизироваться и до 18 лет [3, 4]. Диагноз ХМ устанавливается при наличии головной боли 15 дней в месяц и более в течение более 3 мес., при этом 8 болевых дней в месяц соответствуют приступам мигрени [5]. У пациентов с ХМ наблюдается большое количество коморбидных заболеваний, в частности нарушения сна [6].

Сон и мигрень взаимосвязаны, при этом связь сложная и двунаправленная. Повышение частоты приступов мигрени коррелирует с ухудшением качества сна [7]. Нарушения сна (недостаточный или избыточный сон, неадекватный график сна) – факторы хронизации мигрени. Дневной сон у пациентов с мигренью может спровоцировать приступ головной боли. Показано, что возникновение приступа мигрени ассоциировано со стрессовым событием и неудовлетворительным сном, которые имели место за 2 дня до данного приступа мигрени [8]. С другой стороны, сон в сочетании с обезболивающим препаратом может успешно купировать приступ мигрени [9].

Жалоба на бессонницу (инсомнию) – одна из самых распространенных дополнительных жалоб у пациентов с ХМ [10, 11]. Ежедневные или почти ежедневные симптомы инсомнии обнаруживаются у большинства (68–84%) пациентов с ХМ [6, 12]. Инсомния – это нарушение ночного сна, которое часто встречается среди пациентов с ХМ вне зависимости от наличия депрессии и тревожных расстройств [13]. Среди пациентов с ХМ чаще, чем среди пациентов с эпизодической мигренью обнаруживаются следующие феномены: приступы мигрени, спровоцированные неадекватным сном; неудовлетворительная эффективность сна (отношение времени реального сна к общему времени нахождения в постели); увеличение времени сна и времени пребывания в постели; увеличение дневного отдыха из-за головной боли [12]. Пациенты с ХМ часто жалуются на отсутствие ощущения отдыха после ночного сна, дневную сонливость вне зависимости от наличия головной боли, при этом у них обнаруживаются

неправильные представления о гигиене сна, о взаимосвязи сна и мигрени. Многие пациенты с ХМ предпочитают больше времени проводить в кровати, больше отдыхать, что является фактором ошибочным, поддерживающим хроническое течение головной боли [14].

Интересен тот факт, что улучшение качества сна способствует уменьшению частоты приступов мигрени [6]. Данный феномен имеет патофизиологическую основу и связан с влиянием гипоталамуса, орексиновой системы на тригеминоvascularную систему через модуляцию серотонинергической и норадренергической активности [15]. Доказано, что в лечении хронической инсомнии (ХИ) высокой эффективностью обладает когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [16, 17]. В связи с этим была разработана гипотеза о том, что лечение пациентов с ХМ и сочетанной ХИ с помощью КПТ инсомнии приведет к снижению частоты головной боли и улучшению сна. Авторы нескольких зарубежных исследований подтвердили данную гипотезу и показали, что благодаря такому терапевтическому подходу может не только нормализоваться сон, но и ХМ может трансформироваться в эпизодическую мигрень [6]. Подобных российских исследований ранее не проводилось. В связи с этим актуальна и практически значима разработка и оценка эффективности междисциплинарной программы, включающей КПТ, для лечения российских пациентов с ХМ и сочетанной ХИ.

**Цель исследования** – оценить эффективность междисциплинарной программы лечения, включающей КПТ, в лечении пациентов с ХМ и ХИ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. В исследование включались пациенты, которые соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям невключения.

*Критерии включения* пациентов в исследование:

- 1) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- 2) возраст от 18 до 65 лет включительно;
- 3) мужской или женский пол;
- 4) диагноз ХМ в сочетании с лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ) или без нее;
- 5) диагноз ХИ;
- 6) пациент находится на амбулаторном или стационарном лечении в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- 1) беременность или кормление грудью;
- 2) наличие соматического, эндокринного или другого неврологического заболевания в стадии обострения или декомпенсации, которое превосходит по своей выраженности ХМ;
- 3) наличие тяжелого инфекционного заболевания;
- 4) наличие психического расстройства психического регистра, требующего госпитализации в психиатрический стационар.

#### Методы исследования пациентов

Все пациенты были консультированы неврологом. Диагноз ХМ и ЛИГБ устанавливался на основании диагностических критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ-3) и исключения вторичной головной боли [5]. Диагноз ХИ ставился на основании диагностических критериев Европейского руководства по диагностике и лечению инсомнии [17] и Проекта клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХИ у взрослых российских экспертов [16]. До начала лечения со всеми пациентами проводилась беседа и тестирование. В ходе беседы выяснялись социально-демографические и клиничко-психологические характеристики пациентов. Для оценки интенсивности боли использовалась числовая рейтинговая шкала [18]. Тревожно-депрессивные симптомы оценивались с помощью шкалы личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина [19] и шкалы депрессии Бека [20]. Влияние мигрени на повседневную активность оценивалось с помощью специальной шкалы (оценки влияния мигрени на повседневную активность) [21]. Симптомы инсомнии оценивались с помощью индекса тяжести инсомнии [22]. Всем пациентам предлагалось вести дневник головной боли и дневник сна весь период исследования – в течение 12 мес. На 3-м, 6-м и 12-м месяце наблюдения проводилась оценка эффективности лечения по данным дневников и результатам вышеописанных тестов.

#### Методы лечения пациентов

Все пациенты, включенные в исследование, получали междисциплинарное лечение, состоящее из КПТ, оптимизации профилактической фармакотерапии мигрени и фармакотерапии для купирования приступов мигрени, терапии ЛИГБ (при наличии). Исследуемая междисциплинарная программа лечения была разработана на основании клинических рекомендаций по лечению мигрени и инсомнии [16, 17, 23, 24].

Оптимизация фармакотерапии мигрени проводилась с учетом клинических рекомендаций, предшествующего опыта лечения пациента, сопутствующих заболеваний, ХИ, возможных побочных эффектов. Продолжительность приема профилактической фармакотерапии мигрени – 12 мес. При наличии ЛИГБ пациентам проводилась дезинтоксикационная терапия, которая включала следующие методы: 1) отмену обезболивающих препаратов, которыми ранее злоупотреблял пациент; 2) терапию для облегчения симптомов отмены обезболивающих препаратов (до 7 дней): противорвотную фармакотерапию (метоклопрамид 10 мг 3 раза в день), терапию для головной боли отмены (альтернативный ненаркотический обезболивающий препарат, которым ранее пациент не злоупотреблял) [25]. Если ЛИГБ была связана с приемом рецептурных обезболивающих препаратов или с приемом высоких доз обезболивающих препаратов, в истории пациента был рецидив ЛИГБ или опыт безуспешного отказа от избыточного приема обезболивающих, то в стационарных условиях проводилась терапия дексаметазоном (8 мг на 250 мл физиологического раствора 1 раз в день в течение 5 дней) [26].

КПТ проводилась в форме 10 индивидуальных сессий продолжительностью по 90 мин, была направлена на лечение головной боли и инсомнии. Содержание программы КПТ для пациентов с ХМ и ХИ, включенных в исследование, представлено на рисунке.

Период наблюдения за пациентами составлял 12 мес. На 3-м, 6-м и 12-м месяце наблюдения проводилась оценка эффективности лечения по клиничко-психологическим характеристикам.

- **Рисунок.** Программа когнитивно-поведенческой терапии для лечения пациентов с хронической мигренью и хронической инсомнией  
● **Figure.** The cognitive behavioural therapy program to treat patients with chronic migraine and chronic insomnia

1	Образовательная беседа о сне, головной боли. Мотивирование пациента к предлагаемому лечению. Формулирование целей и этапов их достижения
2	Ведение дневников самонаблюдения и выполнение домашних заданий
3	Гигиена сна
4	Поведенческая активизация (повышение физической активности в течение дня, лечебная гимнастика)
5	Ограничение времени пребывания в постели без сна, терапия по контролю стимулов
6	Техники релаксации, упражнения по майндфулнесс
7	Когнитивная реструктуризация негативных автоматических мыслей о сне (изменение с помощью различных психологических техник негативных представлений о сне на альтернативные и более реалистичные)
8	Когнитивная реструктуризация негативных автоматических мыслей о головной боли.
9	Обучение навыкам по управлению такими модифицируемыми триггерами мигрени, как неблагоприятные режимы сна, неправильное питание, неадекватные двигательные режимы, избыточный прием обезболивающих, эмоциональное перенапряжение
10	Обучение способам преодоления стресса (поведенческие стратегии и функциональные способы мышления)

### Оценка клинической эффективности лечения

Эффективность лечения пациентов оценивалась с помощью нескольких параметров: частота головной боли в месяц, влияние мигрени на повседневную активность по шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность, количество дней с обезболивающими препаратами, качество сна по индексу тяжести инсомнии, эффективность ночного сна (количество минут ночного сна, поделенное на количество проведенных в постели минут и умноженное на 100%), эмоциональное состояние по шкале депрессии Бека и шкале личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина. Клинический эффект в лечении ХМ считался достигнутым, если частота мигрени (количество дней с головной болью в месяц) снижалась на 50% и более [23]. Клинический эффект лечения ХИ – снижение показателя индекса тяжести инсомнии на 8 баллов и более [27].

В исследование были включены 54 пациента с ХМ и ХИ (19 мужчин и 35 женщин), средний возраст  $34,1 \pm 8,5$  года. Социально-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в *табл. 1*.

- **Таблица 1.** Социально-демографические характеристики пациентов с хронической мигренью и хронической инсомнией
- **Table 1.** Sociodemographic characteristics of patients with chronic migraine and chronic insomnia

Характеристика	Значение, n (%)
<b>Пол</b>	
мужской	19 (35)
женский	35 (65)
<b>Семейное положение</b>	
холост и нет постоянного партнера	3 (5,5)
холост и есть постоянный партнер	18 (33,4)
в браке	19 (35,2)
разведен и есть постоянный партнер	11 (20,4)
разведен и нет постоянного партнера	3 (5,5)
<b>Материальное положение</b>	
низкий экономический статус	11 (20)
экономический статус не ниже среднего	43 (80)
<b>Уровень образования</b>	
среднее общее (школа)	2 (4)
среднее специальное	10 (18,5)
высшее	42 (77,5)
<b>Социальный статус</b>	
работает или учится, полная занятость	20 (37)
работает или учится, неполная занятость	16 (30)
не работает и не учится	18 (33)

Данные, полученные в результате беседы и тестирования, кодировались и включались в таблицу Microsoft Excel. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA 12.0. Нормальность распределения пациентов в выборке по возрасту оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова d и по критерию  $\chi^2$ . Выборка пациентов, включенных в исследование, по возрасту соответствовала нормальному распределению. Для достоверности различий между количественными параметрами до и после лечения рассчитывался критерий Стьюдента t для связанных выборок. Различия считали достоверными при величине критерия значимости  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-психологические характеристики 54 пациентов, включенных в исследование, представлены в *табл. 2*. Как видно из этих данных, у большинства пациентов была диагностирована ЛИГБ, симптомы депрессии

- **Таблица 2.** Клинико-психологические характеристики пациентов с хронической мигренью и хронической инсомнией,  $M \pm SD$
- **Table 2.** Clinical and psychological characteristics of patients with chronic migraine and chronic insomnia,  $M \pm SD$

Характеристика	Значение
<b>Клинические характеристики головной боли</b>	
Продолжительность мигрени как заболевания (от дебюта до включения в исследование), месяцы	$182,1 \pm 52,4$
Длительность ХМ как заболевания, месяцы	$12,8 \pm 6,12$
Частота головной боли (количество дней с головной болью в месяц)	$24,4 \pm 5,99$
Интенсивность головной боли по ЧРШ	$9,1 \pm 0,5$
Влияние мигрени на повседневную активность ШОМП	$58,7 \pm 31,2$
Количество дней в месяц с приемом обезболивающих препаратов	$20,6 \pm 8,87$
Пациенты с диагнозом ЛИГБ, n (%)	36 (69)
<b>Клинические характеристики инсомнии</b>	
Длительность ХИ, месяцы	$11,4 \pm 7,15$
Тяжесть инсомнии по ИТИ	$20,1 \pm 3,32$
Эффективность ночного сна, %	$71,7 \pm 4,38$
<b>Психологические характеристики</b>	
Депрессия по ШДБ	$16,1 \pm 5,28$
Ситуативная тревога по ШЛСТ	$52,3 \pm 3,17$
Личностная тревога по ШЛСТ	$49,1 \pm 5,23$
Пациенты с симптомами депрессии по ШДБ, n (%)	44 (81,5)
Пациенты с высокой ситуативной и личностной тревогой по ШЛСТ, n (%)	45 (83)

Примечание. ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ШОМП – шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность; ИТИ – индекс тяжести инсомнии; ШДБ – шкала депрессии Бека; ШЛСТ – шкала личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина.

и высокие уровни тревоги. В *табл. 3* представлена динамика клинико-психологических характеристик пациентов на фоне лечения.

Как видно из данных, представленных в *табл. 3*, на фоне лечения наблюдалось улучшение средних показателей по головной боли, сну и эмоциональному состоянию на 3-м месяце наблюдения. Достигнутые улучшения сохранялись в течение 12 мес.

На 3-м месяце наблюдения 35 (65%) пациентов достигли клинического эффекта в лечении ХМ (частота головной боли снизилась на 50% и более), 41 (76%) пациент достиг клинического эффекта в лечении ХИ (индекс тяжести инсомнии уменьшился на 8 баллов и более). К 6-му месяцу наблюдения количество пациентов, достигших клинического эффекта, увеличилось. Так, у 42 (77,8%) пациентов был клинический эффект в терапии ХМ, а у 44 (81,5%) пациентов – в терапии ХИ. К 12-му месяцу наблюдения данное количество пациентов с клиническими эффектами от лечения сохранилось.

Приводим клиническое наблюдение междисциплинарного лечения ХМ и сочетанной ХИ.

#### Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 22 года, обратилась в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с жалобами на ежедневную головную боль, нарушение сна, тревожность, утомляемость.

Эпизодическая головная боль (1–2 приступа в 1–2 мес.) наблюдалась с 12 лет. Пациентка отмечает, что всегда была

тревожной и склонной к чрезмерной самокритике, головная боль провоцировалась эмоциональным перенапряжением. С 16 лет после стрессового события в семье (смерти бабушки, которая была очень близким человеком для пациентки) повысилась тревожность, участились головные боли. С 17 лет во время учебы в институте пациентка не соблюдала режим сна и отдыха. Так, она часто сидела за компьютером до 2–3 часов ночи. Для ощущения бодрости в течение дня пила зерновой кофе по 2–3 чашки в день, а при возможности спала вечером по 1–2 ч. Периодически возникали конфликтные ситуации в семье, связанные с избыточным приемом алкоголя со стороны матери. На фоне такого образа жизни и ситуации в семье с 19 лет головные боли стали возникать с частотой 1–2 раза в неделю, появились боли в шее. Клиническая картина головной боли соответствовала приступам мигрени без ауры. В этот же период появились первые симптомы инсомнии: трудности с засыпанием, ночные пробуждения и ощущение отсутствия отдыха после утреннего пробуждения даже при достаточном количестве времени для сна и при удовлетворительных условиях для сна. С 20 лет пациентка переехала жить к молодому человеку, с которым до сегодняшнего дня сохраняются психологически комфортные отношения. Однако у пациентки тревожность продолжала усиливаться, сон – ухудшаться, а головные боли стали практически ежедневными. Пациентка закончила институт, получила диплом специалиста, однако не работает, потому что у нее есть убеждения «я могу совершить ошибку, опозориться и подвести коллег, так как физически и умственно не могу работать полноценно», «я не имею достаточных профессиональных знаний, чтобы хорошо работать».

При подробном расспросе выяснилось, что проблемы со сном наблюдаются 4–5 дней в неделю. Продолжительность засыпания составляет 1–2 ч. Пациентка ложится в кровать в 12 часов ночи, не может уснуть в течение 1–2 ч, в связи с чем смотрит по телефону, лежа в кровати, различные видео в интернете. Просыпается среди ночи от 3 до 5 раз, иногда засыпает через 5–10 мин, иногда – через 1 ч. Ночной сон практически всегда поверхностный, чуткий. Пациентка просыпается в 5–6 часов утра, чувствует себя не отдохнувшей, поэтому «долеживает» в кровати до 9–10 часов утра. В течение дня чувствует себя «разбитой, уставшей». Из-за риска развития приступа мигрени после дневного сна пациентка не спит днем, однако часто ложится отдохнуть на диван или в кровать посреди дня. Пациентка тревожна, раздражительна, плаксива. В течение последних 4 мес. беспокоит забывчивость.

В последние 1,5 года головные боли стали практически ежедневными. На момент обращения в клинику наблюдаются два вида головной боли. Первый возникает у пациентки с подросткового возраста и соответствует кли-

● **Таблица 3.** Динамика клинико-психологических характеристик пациентов с хронической мигренью и хронической инсомнией на фоне лечения,  $M \pm SD$

● **Table 3.** Treatment-emergent changes in clinical and psychological characteristics of patients with chronic migraine and chronic insomnia,  $M \pm SD$

Показатели	До лечения	3-й месяц наблюдения	6-й месяц наблюдения	12-й месяц наблюдения
Частота головной боли (количество дней с головной болью в месяц)	24,4 $\pm$ 5,99	10,8 $\pm$ 11,52*	9,4 $\pm$ 10,43*	9,1 $\pm$ 11,21*
Интенсивность головной боли по ЧРШ	9,1 $\pm$ 0,5	8,2 $\pm$ 1,3	8,1 $\pm$ 1,4	8,2 $\pm$ 1,2
Количество дней в месяц с приемом обезболивающих препаратов	20,6 $\pm$ 8,87	9,6 $\pm$ 10,71*	8,2 $\pm$ 10,12*	8,1 $\pm$ 10,82*
Влияние мигрени на повседневную активность по ШОМП	58,7 $\pm$ 31,21	15,5 $\pm$ 12,34*	13,6 $\pm$ 10,46*	13,1 $\pm$ 11,72*
Тяжесть инсомнии по ИТИ	20,1 $\pm$ 3,32	7,4 $\pm$ 4,14*	6,8 $\pm$ 4,21*	6,4 $\pm$ 4,18*
Эффективность ночного сна, %	70,7 $\pm$ 4,38	87,8 $\pm$ 6,89*	88,9 $\pm$ 4,71*	88,4 $\pm$ 3,62*
Депрессия по ШДБ	16,1 $\pm$ 5,28	9,8 $\pm$ 6,37*	9,6 $\pm$ 6,41*	9,4 $\pm$ 6,89*
Ситуативная тревога по ШЛСТ	52,3 $\pm$ 3,17	36,4 $\pm$ 8,37*	37,2 $\pm$ 7,84*	35,2 $\pm$ 8,79*
Личностная тревога по ШЛСТ	49,1 $\pm$ 5,23	32,1 $\pm$ 6,27*	31,3 $\pm$ 7,42*	32,8 $\pm$ 6,71*

Примечание. ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ШОМП – шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность; ИТИ – индекс тяжести инсомнии; ШДБ – шкала депрессии Бека; ШЛСТ – шкала личностной и ситуативной тревоги Спилбергера – Ханина.

\* Статистически значимое отличие параметра на фоне лечения от параметра до лечения,  $p < 0,05$ .

нической картине мигрени. Частота мигренозной головной боли – от 8 до 11 дней в месяц. Ранее приступы купировались ибупрофеном или другими безрецептурными комбинированными анальгетиками, за последние несколько месяцев данные препараты только временно облегчают боль. При учащении мигрени, появлении болей в шее, усилении тревоги, ухудшении сна, увеличении приема обезболивающих препаратов присоединился второй вид головной боли. Данные головные боли легкой или умеренной интенсивности, давящие или сжимающие, двусторонние по типу каски или в затылочной области иногда сопровождаются тошнотой, ранее купировались или облегчались приемом обезболивающих препаратов, а за последние несколько месяцев их прием практически не дает никакого эффекта.

С учащением головных болей увеличивалась и частота приема обезболивающих препаратов. На протяжении 1,5 года пациентка принимает безрецептурные обезболивающие препараты в избыточном количестве – от 15 до 20 дней в месяц. Пациентка ранее обращалась к терапевтам, неврологам, нейрохирургам и эндокринологам, проводились обследования: магнитно-резонансная томография (МРТ) головы, МР-ангиография и МР-венография, МРТ шейного отдела позвоночника, ультразвуковое исследование сосудов шеи, электроэнцефалография. Устанавливались диагнозы «вегетососудистая дистония», «остеохондроз шейного отдела позвоночника», «головная боль напряжения». Получала лечение сосудистыми и ноотропными препаратами, массажем, физиотерапией, флуоксетином (по 20 мг в день в течение 4 нед.), мirtазапином (по 30 мг в день в течение 5 нед.) – без эффекта. У пациентки есть страх, что она никогда не выздоровеет, станет инвалидом и будет никому не нужна. Пациентка ошибочно считает, что головная боль, утомляемость, нарушения сна, забывчивость связаны с недостаточным кровоснабжением головного мозга, с остеохондрозом позвоночника.

На амбулаторной консультации в Клинике нервных болезней при соматическом, неврологическом и нейropsychологическом исследовании патологии не выявлено. При мануальном исследовании выявлен миофасциальный синдром перикраниальных мышц, преимущественно слева. По результатам предшествующих инструментальных и лабораторных исследований патологии не выявлено. На основании клинической картины головной боли и нарушений сна, данных осмотра, отсутствия патологических изменений по результатам дополнительных методов исследования, диагностических критериев МКГБ-3 [5], диагностических критериев Европейского руководства по диагностике и лечению инсомнии [17] и Проекта клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХИ у взрослых российских экспертов [16] поставлен диагноз «ХМ, ЛИГБ, ХИ».

Пациентка была включена в вышеописанное исследование. По тестам выявлена высокая личностная и ситуативная тревожность, умеренные симптомы депрессии, тяжелое влияние мигрени на повседневную активность, тяжелая степень инсомнии. Проведено вышеописанное междисциплинарное лечение, включающее КПТ. В качестве профилактической фармакотерапии мигрени был

назначен тразодон 150 мг за 30 мин до сна в течение 6 мес. Отменены обезболивающие препараты, которые были вовлечены в формирование ЛИГБ. Для купирования приступов мигрени назначен элетриптан 20 мг. Пациентке были разъяснены факторы хронизации мигрени: стрессовое событие, тревожность, неправильные негативные представления о головной боли, низкая физическая активность, неадекватный режим сна и бодрствования, нарушения сна, избыточный прием обезболивающих. Также пациентка была информирована о факторах хронизации инсомнии: тревожность, неадекватный режим сна и бодрствования, чрезмерное пребывание в постели без сна, дневной отдых в кровати, просмотры гаджетов в кровати в вечерние часы, низкая физическая и умственная активность в течение дня, неправильные представления о причинах инсомнии и способах улучшения сна. Проведена КПТ боли и инсомнии по вышеописанному протоколу. Через 3 мес. в лечении ХМ и ХИ были достигнуты клинические эффекты, ХМ трансформировалась в эпизодическую, сон нормализовался. Патологически высокая тревожность, симптомы депрессии регрессировали. На 7-м месяце наблюдения пациентка устроилась на работу по специальности, с которой успешно справляется. В течение 12 мес. лечения состояние пациентки продолжало улучшаться.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с ХМ – трудная задача для практикующего врача [28]. Стандартная профилактическая фармакотерапия мигрени оказывается неэффективной или недостаточно эффективной во многих случаях ХМ [23, 29–31]. Поиски эффективных препаратов, методов и подходов для лечения ХМ продолжаются. Сложность ведения пациентов с ХМ связана с тем, что ХМ – это не просто неврологическое заболевание, а мультидисциплинарное, так как в хронизации мигрени играют роль различные факторы и во многих случаях имеет место сочетание с другими болезнями и патологическими состояниями – симптомами тревоги и депрессии, психическими расстройствами, инсомнией, болями других локализаций, сердечно-сосудистыми заболеваниями, бронхиальной астмой и др. [32–35]. Пациенты, включенные в вышеописанное исследование, имели такие факторы хронизации мигрени, как повышенная тревога, симптомы депрессии, избыточный прием обезболивающих препаратов, инсомния. А на конкретном клиническом примере было показано, что для пациента с ХМ и ХИ типичны неправильные, негативные, катастрофичные представления и установки в отношении своего заболевания, неправильные и дезадаптирующие способы справиться с головной болью и инсомнией.

Известно, что до 84% пациентов с ХМ имеют симптомы или клинический диагноз инсомнии [6, 12]. Как ХМ, так и ХИ значительно снижают трудоспособность и качество жизни пациентов, эти заболевания отягощают течение друг друга [36]. Именно поэтому зарубежные авторы подчеркивают актуальность разработки и изучения эффективности терапевтических подходов для пациен-



тов с ХМ и сочетанной ХИ. Опубликованы зарубежные исследования об эффективности применения междисциплинарных программ, включающих КПТ, в лечении ХМ и сочетанной ХИ [37–40]. Однако подобных российских исследований ранее не публиковалось.

Проведенное нами исследование демонстрирует эффективность лечения ХМ и сочетанной ХИ с помощью междисциплинарной программы, включающей фармакотерапию и КПТ головной боли и инсомнии. С помощью данного подхода удалось достигнуть клинического эффекта в лечении ХМ, ХИ у большинства пациентов. Показано, что благодаря предложенной программе лечения удалось улучшить показатели по эмоциональному состоянию. В представленной терапевтической программе КПТ – ключевой метод лечения.

Идея применения КПТ в лечении пациентов с ХМ и сочетанной мигренью имеет свои теоретические и практические обоснования. Во-первых, КПТ обладает доказанной эффективностью и высоким уровнем рекомендаций в лечении ХИ [16, 17]. КПТ рекомендуется в лечении мигрени различной частоты [24]. Но для оценки уровня эффективности и рекомендаций КПТ при ХМ необходимо большее количество исследований [41]. Изучение роли КПТ при ХМ – актуальное научное направление.

Во-вторых, качество ночного сна и частота мигрени взаимосвязаны. Авторы зарубежных исследований показали, что неудовлетворительный ночной и дневной сон ассоциированы с возникновением приступов мигрени. Неправильная гигиена сна встречается среди многих пациентов с частыми приступами мигрени [12, 14].

В-третьих, есть патофизиологическое обоснование взаимосвязи нарушений сна и приступов мигрени через орексиновую, тригеминальную и противоболевую систему [6]. Так, тригеминальные нейрональные сети, проводящие болевую импульсацию, конвергируются на нескольких уровнях с нейрональными сетями, регулирующими состояние сна и бодрствования. Например, такая конвергенция происходит на уровне ствола мозга и гипоталамуса. За счет этих конвергенций болевая импульсация (например, из области шеи) и неудовлетворительный сон могут провоцировать приступы мигрени. Стресс, усталость, недостаток сна, нарушение гигиены сна через активацию орексиновой системы и гипоталамуса провоцируют приступы мигрени [15]. Орексин, секретируемый гипоталамусом, стимулирует нейроны в вентромедиальной части центрального серого вещества среднего мозга, которые в свою очередь ингибируют противоболевую активность в ядре спинномозгового пути тройничного нерва [15, 42]. Предполагают, что орексин также участвует в трансформации мигрени из эпизодической в хроническую за счет того, что регулирует энергетический гомеостаз и такие нейроэндокринные процессы, как ожирение и зависимую форму поведения в отношении чрезмерного приема обезболивающих препаратов. В стволе мозга дорсальное ядро шва и голубое пятно, регулирующие быстрое движение глаз во время сна через серотонинергическую и норадренергическую активность, модулируют тригеминоvascularную систему через таламус и гипота-

ламус [15, 43]. Функционирование этих систем может объяснять связь между сном и мигренью, а также хронизацию мигрени на фоне нарушений сна [6, 15].

В-четвертых, зарубежные авторы провели ряд клинических исследований, включающих пациентов с ХМ и ХИ, и оценили эффективность КПТ в лечении данной категории пациентов. Опубликовано три клинических исследования, в которых изучалась эффективность КПТ в лечении пациентов с ХМ и инсомнией [37–40]. Во всех трех исследованиях сессии КПТ были ориентированы на улучшение сна, повышение дневной активности, приобретение навыков эмоционального и физического расслабления. В исследовании A.H. Calhoun и S. Ford приняли участие 43 женщины с ХМ и инсомнией, рандомизированные в терапевтическую (23 пациентки, лечение с помощью еженедельных очных индивидуальных сессий КПТ в течение 6 нед.) или в контрольную группу (20 пациенток, лечение с помощью плацебо-поведенческой терапии в течение 6 нед.) [37]. Уменьшение частоты приступов мигрени отмечали 48% пациенток из терапевтической группы и 25% пациенток – из контрольной. Через 6 нед. после завершения лечения 35% пациенток из терапевтической группы достигли трансформации мигрени из хронической в эпизодическую форму, из контрольной группы такого результата не достигла ни одна пациентка.

Исследование T.A. Smitherman et al. включало 31 пациента с ХМ и инсомнией (90,3% женщин и 9,7% мужчин), которых рандомизировали в две группы – терапевтическую (лечение с помощью 3 индивидуальных сессий КПТ) и контрольную (лечение с помощью плацебо-поведенческой терапии) [38]. Через 6 нед. после завершения лечения снижение частоты головной боли отмечали 48,9% пациентов в терапевтической группе и 25% пациентов – в контрольной. Авторы представленных исследований сделали вывод, что КПТ, направленная на улучшение сна и дневной активности, позволяет помочь пациентам с инсомнией и ХМ. Данный подход может нормализовать сон пациентов, уменьшить частоту приступов мигрени и способствовать трансформации мигрени из хронической формы в эпизодическую. К преимуществам представленных исследований относится наличие контрольной группы, однородность пациентов по диагнозу ХМ, включение пациентов с ХМ и коморбидной патологией (инсомнией). Ограничениями исследования являются малый период наблюдения за пациентами, малое количество пациентов, отсутствие данных о психическом состоянии пациентов, отсутствие данных о количестве пациентов, достигших снижения частоты головной боли в месяц на 50% и более.

M.R. Crawford et al. провели исследование эффективности интернет-сессий КПТ в лечении 35 женщин с ХМ и инсомнией [40]. В данном исследовании не было контрольной группы, все пациентки получали лечение в виде 6 интернет-сессий КПТ в течение 6 нед. Через 6 нед. наблюдения 34,3% пациентов достигли трансформации мигрени из хронической формы в эпизодическую. Средние показатели по шкале тяжести инсомнии, по шкале нетрудоспособности вследствие мигрени, а также средняя частота приступов мигрени в месяц до лечения: 17,6 (SD 4,0), 28,7 (SD 19,5)

и 21 (SD 7,0) соответственно достоверно значимо уменьшились после лечения: 7,7 (SD 4,1), средняя разнице –9,9 (95% доверительный интервал (ДИ) –11,7...–8); 22,4 (SD 17,8), среднее различие –6,3 (95% ДИ –12,3...–0,02) и 18,4 (SD 8,7), среднее различие –2,6 (95% ДИ –4,58...–0,7) соответственно. Авторы данного исследования заключили, что применение КПТ в лечении пациентов с инсомнией и ХМ весьма эффективно, удается достичь и улучшения сна, и уменьшения частоты приступов мигрени. К преимуществам данного исследования относится однородность группы пациентов по диагнозу ХМ, включение пациентов с ХМ и коморбидной патологией (инсомнией). Ограничения исследования – только женский пол пациентов, малый период наблюдения за ними, их малое количество, отсутствие контрольной группы, оценки психического статуса пациентов и данных об их количестве, достигших снижения частоты головной боли в месяц на 50% и более.

В сравнении с представленными зарубежными исследованиями наше исследование имеет ряд преимуществ: длительный период наблюдения (12 мес.), оценка эмоционального состояния пациентов до и после лечения, выделение и оценка общепринятых критериев клинической эффективности в лечении мигрени и инсомнии. Отличительной особенностью нашего исследования является большее количество сессий КПТ (10 сессий 1 раз в неделю), проведение сессий по КПТ не только инсомнии, но и боли. Вероятно, с этим связана более высокая доля пациентов, достигших улучшения в течении мигрени и сна. В описанном нами клиническом примере пациентки Н. 22 лет показаны точки приложения для сессий КПТ: неправильные установки и убеждения пациентки о боли и сне, которые способствуют ее негативному эмоциональному состоянию, дисфункциональному поведению в отношении боли и сна. В процессе КПТ врач менял негативные установки и убеждения паци-

ентки на альтернативные, более реалистичные, что способствовало улучшению эмоционального состояния и более рациональному взгляду пациента на поведение в отношении боли и сна. Также в процессе КПТ с пациентом обсуждались альтернативные функциональные формы поведения и возможности их внедрения в повседневную жизнь.

К ограничениям исследования относится небольшой объем выборки, отсутствие контрольной группы, участники исследования – пациентки, обратившиеся в университетскую клинику, специализирующуюся на лечении боли, с чем может быть связана более высокая частота сложных, резистентных случаев в сравнении с пациентами из общей популяции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ХМ и ХИ – патофизиологически взаимосвязанные заболевания, которые отягощают течение друг друга. Для лечения данной категории пациентов целесообразно применение междисциплинарного подхода, включающего КПТ и фармакотерапию. КПТ – психологический метод, доказавший свою эффективность при ХИ, эпизодической мигрени, и перспективный метод в лечении ХМ. Результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность междисциплинарного подхода, включающего фармакотерапию и КПТ инсомнии и боли, в лечении пациентов с ХМ и ХИ. На фоне проводимого лечения к 3-му месяцу наблюдения большинство пациентов достигли клинического эффекта по мигрени и инсомнии, к 6-му месяцу количество таких пациентов увеличилось. Достигнутые улучшения сохранились к 12-му месяцу наблюдения. MC

Поступила / Received 16.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

## Список литературы / References

- Manack A.N., Buse D.C., Lipton R.B. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(1):70–78. <https://doi.org/10.1007/s11916-010-0157-z>.
- 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>.
- Головачева В.А., Головачева А.А., Антоненко Л.М. Мигрень у детей и подростков: современные принципы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):111–116. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-111-116>.
- Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Antonenko L.M. Migraine in children and adolescents: modern principles of diagnostics and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):111–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-111-116>.
- Жмылева П.В., Табеева Г.Р., Сергеев А.В. Детские эквиваленты мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):94–100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-94-100>.
- Zhmylyova P.V., Tabeeva G.R., Sergeev A.V. Pediatric migraine equivalents. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-94-100>.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
- Yang C.P., Wang S.J. Sleep in Patients with Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(9):39. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0641-9>.
- Lin Y.K., Lin G.Y., Lee J.T., Lee M.S., Tsai C.K., Hsu Y.W. et al. Associations Between Sleep Quality and Migraine Frequency: A Cross-Sectional Case-Control Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(17):e3554. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003554>.
- Houle T.T., Butschek R.A., Turner D.P., Smitherman T.A., Rains J.C., Penzien D.B. Stress and sleep duration predict headache severity in chronic headache sufferers. *Pain.* 2012;153(12):2432–2440. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.08.014>.
- Cho S.J., Chu M.K. Risk factors of chronic daily headache or chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(1):465. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0465-9>.
- Sancisi E., Cevoli S., Vignatelli L., Nicodemo M., Pierangeli G., Zanigni S. et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache.* 2010;50(9):1464–1472. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01711.x>.
- Ong J.C., Park M. Chronic headaches and insomnia: working toward a biobehavioral model. *Cephalalgia.* 2012;32(14):1059–1070. <https://doi.org/10.1177/0333102412455709>.
- Kelman L., Rains J.C. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache.* 2005;45(7):904–910. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05159.x>.
- Vgontzas A., Cui L., Merikangas K.R. Are sleep difficulties associated with migraine attributable to anxiety and depression? *Headache.* 2008;48(10):1451–1459. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01175.x>.
- Barbanti P., Aurilia C., Egeo G., Fofi L., Vanacore N. A case-control study on excessive daytime sleepiness in chronic migraine. *Sleep Med.* 2013;14(3):278–281. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.022>.
- Evers S. Sleep and headache: the biological basis. *Headache.* 2010;50(7):1246–1251. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01730.x>.
- Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А. др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.).* 2016;(2):41–51. Режим доступа: <https://www.rnmtot.ru/public/uploads/2020/RNMTOT/Клинические%20рекомендации%20по%20инсомнии.pdf>.

- Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbikh V.M., Verbitsky E.V., Zakharov A.V., Kelmanson I.A. et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016;(2):41–51. (In Russ.) Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2020/RNMOT/Клинические%20рекомендации%20по%20инсомнии.pdf>.
17. 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>.
  18. 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>.
  19. Knowles K.A., Olatunji B.O. Specificity of trait anxiety in anxiety and depression: Meta-analysis of the State-Trait Anxiety Inventory. *Clin Psychol Rev.* 2020;82:101928. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101928>.
  20. Richter P., Werner J., Heerlein A., Kraus A., Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology.* 1998;31(3):160–168. <https://doi.org/10.1159/000066239>.
  21. 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>.
  22. Morin C.M., Belleville G., Bélanger L., Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34(5):601–608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>.
  23. 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>.
  24. 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>.
  25. 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>.
  26. Tassorelli C., Jensen R., Allena M., De Icco R., Sances G., Katsarava Z. et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia.* 2014;34(9):645–655. <https://doi.org/10.1177/0333102414521508>.
  27. Табеева Г.Р., Осипова В.В., Филатова Е.Г., Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(1):4–13. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-4-13>.
  28. Tabeeva G.R., Osipova V.V., Filatova E.G., Azimova Yu.E., Amelin A.V., Artyomenko A.R. et al. Evaluation and treatment of medication-overuse headache: Russian experts' guidelines. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-4-13>.
  29. Smitherman T.A., Kuka A.J., Calhoun A.H., Walters A.B.P., Davis-Martin R.E., Ambrose C.E. et al. Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia to Reduce Chronic Migraine: A Sequential Bayesian Analysis. *Headache.* 2018;58(7):1052–1059. <https://doi.org/10.1111/head.13313>.
  30. Табеева Г.Р., Кацарава З., Амелин А.В., Сергеев А.В., Скоробогатых К.В., Ефименко И.В., Хорошевский В.Ф. Новое в осознании бремени мигрени: семантический анализ голоса российских пациентов – пользователей Web 2.0. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):73–84. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-73-84>.
  31. Tabeeva G.R., Katsarava Z., Amelin A.V., Sergeev A.V., Skorobogatikh K.V., Efimenko I.V., Khoroshevskiy V.F. New in understanding the burden of migraine: semantic analysis of the voice of Russian patients – users of Web 2.0. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):73–84. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-73-84>.
  32. Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р., Романов Д.В., Осипова В.В., Кацарава З. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):74–80. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-74-80>.
  33. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Parfenov V.A., Tabeeva G.R., Romanov D.V., Osipova V.V., Katsarava Z. Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-74-80>.
  34. Ковальчук Н.А., Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(4):81–87. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-81-87>.
  35. Kovalchuk N.A., Kiryanova E.A., Tabeeva G.R. Medication adherence in migraine patients (data of an online survey). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(4):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-81-87>.
  36. 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>.
  37. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Parfenov V.A. Chronic migraine treatment: multidisciplinary approach. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(12):1528–1532. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201247>.
  38. Amiri P., Kazeminasab S., Nejadghaderi S.A., Mohammadinasab R., Pourfathi H., Araj-Khodaei M. et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol.* 2022;12:800605. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.800605>.
  39. Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р. Особенности менструального цикла и гинекологической патологии при менструально-ассоциированной мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(4):12–17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-12-17>.
  40. Kiryanova E.A., Tabeeva G.R. Menstrual cycle and gynecologic pathology in menstrual-related migraine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(4):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-12-17>.
  41. Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р. Гормональная терапия менструально-ассоциированной мигрени: за и против. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(1):69–75. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-69-75>.
  42. Kiryanova E.A., Tabeeva G.R. Hormone therapy for menstrual-associated migraine: pros and cons. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1):69–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-69-75>.
  43. Головачева В.А., Головачева А.А., Володарская Е.А., Бахтадзе М.А. Клинико-психологические характеристики пациентов с мигренью. *Медицинский совет.* 2022;(21):78–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-78-87>.
  44. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Volodarskaya E.A., Bakhtadze M.A. Clinical and psychological characteristics of migraine patients. *Meditinskiy Sovet.* 2022;(21):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-78-87>.
  45. Tiseo C., Vacca A., Felbush A., Filimonova T., Gai A., Glazyrina T. et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain.* 2020;21(1):126. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01192-5>.
  46. Calhoun A.H., Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache.* 2007;47(8):1178–1185. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00780.x>.
  47. Smitherman T.A., Walters A.B., Davis R.E., Ambrose C.E., Roland M., Houle T.T., Rains J.C. Randomized Controlled Pilot Trial of Behavioral Insomnia Treatment for Chronic Migraine With Comorbid Insomnia. *Headache.* 2016;56(2):276–291. <https://doi.org/10.1111/head.12760>.
  48. Smitherman T.A., Kuka A.J., Calhoun A.H., Walters A.B.P., Davis-Martin R.E., Ambrose C.E. et al. Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia to Reduce Chronic Migraine: A Sequential Bayesian Analysis. *Headache.* 2018;58(7):1052–1059. <https://doi.org/10.1111/head.13313>.
  49. Crawford M.R., Luik A.L., Espie C.A., Taylor H.L., Burgess H.J., Jones A.L. Digital Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Women With Chronic Migraines. *Headache.* 2020;60(5):902–915. <https://doi.org/10.1111/head.13777>.
  50. Sharpe L., Dudeney J., Williams A.C.C., Nicholas M., McPhee I., Baillie A. et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD012295. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012295.pub2>.
  51. Lovati C., D'Amico D., Raimondi E., Mariani C., Bertora P. Sleep and headache: a bidirectional relationship. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(1):105–117. <https://doi.org/10.1586/ern.09.135>.
  52. Holland P.R. Headache and sleep: shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia.* 2014;34(10):725–744. <https://doi.org/10.1177/0333102414541687>.

## Информация об авторе:

**Головачева Вероника Александровна**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [xoho.veronica@gmail.com](mailto:xoho.veronica@gmail.com)

## Information about the author:

**Veronika A. Golovacheva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [xoho.veronica@gmail.com](mailto:xoho.veronica@gmail.com)

# Головокружение – эффективный подход к лечению и профилактике

Р.Г. Есин<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, [radyesin@mail.ru](mailto:radyesin@mail.ru)

Д.Х. Хайбуллина<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, [dina.khaibullina@mail.ru](mailto:dina.khaibullina@mail.ru)

О.Р. Есин<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, [olegesin@gmail.com](mailto:olegesin@gmail.com)

<sup>1</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

<sup>2</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1

## Резюме

В статье рассматриваются вопросы диагностики головокружения как одной из самых частых причин обращения в систему первичной медицинской помощи. Под термином «головокружение» понимается иллюзорное ощущение вращательного движения предметов вокруг пациента или самого пациента. Традиционно в клинике выделяют системное и несистемное головокружение. Однако использование терминов «системное» (вращательное) и «несистемное» (пресинкопальное состояние, нарушение равновесия, вызываемое нарушением невралных механизмов поддержания равновесия и баланса тела, и постуральное фобическое) головокружение может затруднить диагностику этиологического фактора вследствие неопределенности термина «несистемное». Наиболее тяжелым и тягостным для пациента является вращательное головокружение. Чаще всего головокружение обусловлено патологическими изменениями периферического отдела вестибулярной системы: вестибулярным нейронитом, доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, болезнью Меньера. Лечение пациентов с головокружением предусматривает этиопатогенетическую и симптоматическую терапию. Важным, с практической точки зрения, является купирование самого вращательного головокружения не зависимо от его этиологии. В ряде исследований показана возможность применения комбинированного препарата циннаризина 20 мг + дименгидрината 40 мг в терапии периферического и центрального головокружения. Эффективность терапии головокружения с применением комбинированного препарата обусловлена тем, что одна составляющая (циннаризин) действует преимущественно на периферические структуры (лабиринт), а вторая (дименгидринат) – на центральные (вестибулярные ядра и связанные с ними центры ствола мозга) структуры, обеспечивая хороший вестибулолитический эффект. Препарат имеет минимальные нежелательные эффекты, что делает возможным его применение у пациентов разных возрастных групп. В статье авторы рассматривают эффективность фиксированной комбинации циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг для лечения и профилактики вращательного головокружения различной этиологии с разбором клинических случаев.

**Ключевые слова:** центральное головокружение, периферическое головокружение, лечение, вестибулярные супрессанты, циннаризин, дименгидринат

**Для цитирования:** Есин Р.Г., Хайбуллина Д.Х., Есин О.Р. Головокружение – эффективный подход к лечению и профилактике. *Медицинский совет.* 2023;17(3):78–83. <https://doi.org/10.21518/ms2023-082>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Dizziness: efficient approach to treatment and prevention

Radiy G. Esin<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, [radyesin@mail.ru](mailto:radyesin@mail.ru)

Dina Kh. Khaibullina<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>, [dina.khaibullina@mail.ru](mailto:dina.khaibullina@mail.ru)

Oleg R. Esin<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, [olegesin@gmail.com](mailto:olegesin@gmail.com)

<sup>1</sup> Kazan State Medical Academy – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Kazan (Volga Region) Federal University; 18/1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

## Abstract

The article deals with the diagnosis of dizziness as one of the most common reasons for contacting the primary care system. The term “vertigo” refers to the illusory sensation of the rotational movement of objects around the patient or the patient himself. Traditionally, the clinic distinguishes “systemic” and “non-systemic” dizziness. However, the use of these two terms “systemic” (rotational) and “non-systemic” (presyncope, imbalance caused by a violation of the neural mechanisms for maintaining balance and balance of the body and postural phobic) dizziness can make it difficult to diagnose the etiological factor due to the ambiguity of the term “non-systemic”. The most severe and painful for the patient is rotational dizziness. Most often, dizziness is caused by pathological changes in the peripheral part of the vestibular system: vestibular neuronitis, benign paroxysmal positional vertigo, Meniere's disease. Treatment of patients with dizziness involves etiopathogenetic and symptomatic therapy. Important, from a practical point of view, is the relief of rotational dizziness itself, regardless of its etiology. A number of studies have shown



the possibility of using the combined drug cinnarizine 20 mg + dimenhydrinate 40 mg in the treatment of peripheral and central vertigo. The effectiveness of therapy for dizziness with the use of a combined drug is due to the fact that one component (cinnarizine) acts mainly on peripheral structures (labyrinth), and the second (dimenhydrinate) – on central (vestibular nuclei and related centers of the brain stem) structures, providing a good vestibulolytic effect. The drug has minimal undesirable effects, which makes it possible to use it in patients of different age groups. In the article, the authors consider the effectiveness of a fixed combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg for the treatment and prevention of rotational vertigo (vertigo) of various etiologies with the analysis of clinical cases.

**Keywords:** vertigo, central vertigo, peripheral vertigo, treatment, vestibular suppressants, cinnarizine, dimenhydrinate

**For citation:** Esin R.G., Khaibullina D.Kh., Esin O.R. Dizziness: efficient approach to treatment and prevention. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(3):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-082>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Головокружение – одна из частых причин обращения в систему первичной медицинской помощи. Есть немало публикаций по этой теме, но сравнительно мало известно о точной частоте и распространенности головокружения среди населения в целом. Принято считать, что головокружение – распространенный клинический феномен, хотя и не такой как диабет или заболевания сердца, и частота его увеличивается с возрастом [1]. По обобщенным данным, около 15% населения страдает головокружением, из них 40% имеют заболевание уха, 10% – центральное головокружение, 25% страдают головокружением из-за фармакотерапии, 25% – недиагностированным головокружением [2].

Сложность диагностики причинного фактора и недостаточная уверенность врачей в правильности назначенной терапии обуславливают пессимизм последних при встрече с пациентом, жалующимся на головокружение. Важным пунктом диагностики является выяснение субъективных ощущений пациента, определяемых им как «головокружение» [3].

Самым тяжелым вариантом головокружения является вращательное головокружение – иллюзия движения, при которой человек ощущает, что он или окружающие объекты движутся, даже если человек совершенно неподвижен<sup>1</sup>. Причинами вращательного головокружения могут быть доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, акустическая неврома, болезнь Меньера, лабиринтит, вестибулярный нейронит, вестибулярная мигрень (мигрень-ассоциированное головокружение), инсульт ствола головного мозга или мозжечка, токсическое поражение вестибулярного аппарата (например, алкоголь), эпилепсия, вестибулярная пароксизмия [4–7]. В диагностический протокол пациентов с вращательным головокружением входит магнитно-резонансная томография головного мозга, магнитно-резонансная ангиография, консультация оториноларинголога, аудиометрия. Следует учесть, что у 20% пациентов с инфарктами в вертебрально-базилярном бассейне МРТ может быть негативной в течение 48 часов после появления симптомов [8], что может стать причиной отрицания васкулярной природы головокружения.

Другой вид нарушения равновесия, который пациенты часто называют головокружением, представляет собой пресинкопальные (предобморочные) состояния с ощущением близости потери сознания, которые чаще всего обусловлены ортостатической артериальной гипотензией, в том числе ятрогенной (медикаментозная ортостатическая артериальная гипотензия), сердечными аритмиями, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, каротидным стенозом. В неврологической практике ортостатическая гипотензия может быть симптомом нейродегенеративных заболеваний (например, мультисистемной атрофии). Вербализация этого состояния пациентом также весьма затруднительна, поэтому врачу приходится предлагать пациенту варианты ощущений предобморочного состояния. Диагностический протокол пациентов этой группы включает оценку неврологического статуса, кардиологические обследования (мониторирование электрокардиограммы и артериального давления), проведение клиноортостатической пробы, визуализацию сонных и позвоночных артерий.

Третий вариант нарушений равновесия, так же называемый пациентами головокружением, обусловлен нарушением невральных механизмов поддержания равновесия и баланса тела. Наиболее точные определения этого состояния – шаткость, неустойчивость. Оно может быть обусловлено снижением проприоцептивной чувствительности стоп (периферические нейропатии, заболевания спинного мозга), слабостью мышц ног, двигательными расстройствами (например, болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма, спиноцереbellарные дегенерации).

Четвертый вариант головокружения – постуральное фобическое головокружение или тревожное расстройство, ведущим симптомом которого является страх потери равновесия и падения [9]. Такие пациенты, как правило, не могут объяснить свои ощущения, поскольку трудно вербализовать чувство страха или тревоги иными словами. В этой ситуации помогает тщательный сбор анамнеза и оценка жалоб пациента по критериям хронического субъективного [10, 11] или персистирующего постурально-перцептивного головокружения<sup>2</sup> [3, 12–14].

<sup>1</sup> Vertigo (Dizziness). Available at: <https://www.menieres.org.uk/information-and-support/associated-symptoms/what-is-vertigo>.

<sup>2</sup> AB32.0 Persistent Postural-Perceptual Dizziness. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 01/2023). Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/2005792829>.



Использование терминов «системное» (вращательное) и «несистемное» (остальные 3 подтипа) головокружения может затруднить диагностику этиологического фактора вследствие неопределенности термина «несистемное». При затруднении вербализации пациентом своих ощущений возможно использование иных клинических алгоритмов диагностики этиологического фактора, что не является целью настоящей публикации.

В зависимости от этиологии симптома, именуемого пациентом «головокружение», методы лечения и профилактики причинного фактора будут отличаться, в том числе и относительно вращательного головокружения. Важным практическим вопросом является купирование самого вращательного головокружения не зависимо от этиологии. Задачей врача является снизить интенсивность или устранить эти чрезвычайно тягостные для пациента ощущения, провоцируемые не только движениями головы, но и даже переменой направления взора, делающие человека совершенно беспомощным. Для этой цели используются препараты, относящиеся к группе вестибулярных супрессантов [15]:

- бензодиазепины (диазепам, лоразепам),
- холиноблокаторы (атропин, скополамин),
- антигистаминные (дименгидринат + циннаризин, дифенгидрамин, меклизин, прометазин),
- антагонист / агонист гистаминовых рецепторов (бетагистин),
- противорвотные препараты (метоклопрамид, ондасетрон).

Вестибулярные супрессанты имеют отличия в силе лечебного действия и спектре нежелательных эффектов.

Одними из наиболее эффективных вестибулярных супрессантов являются циннаризин и дименгидринат. Циннаризин, впервые синтезированный в 1955 г., является антигистаминным препаратом, в основном используемым для лечения вестибулярных расстройств и укачивания. Он также является блокатором кальциевых каналов, который в первую очередь воздействует на центральную вестибулярную систему, препятствуя передаче сигнала между вестибулярным аппаратом внутреннего уха и рвотным центром гипоталамуса. Циннаризин можно также рассматривать как ноотропный препарат из-за его сосудорасширяющего эффекта (за счет блокады кальциевых каналов) преимущественно в головном мозге [16]. Дименгидринат был впервые описан в литературе в 1949 г. [17] и запатентован в 1950 г. Ранние исследования дименгидрината были сосредоточены на его роли в качестве антигистаминного средства при крапивнице; его эффективность при укачивании была обнаружена случайно. Дименгидринат назначается для предотвращения тошноты, рвоты и головокружения, вызванных укачиванием. Активным веществом дименгидрината является дифенгидрамин, который оказывает угнетающее действие на центральную нервную систему (хорошо проникает сквозь гематоэнцефалический барьер), а также антихолинергическое, противорвотное, антигистаминное (блокатор H1 рецепторов) и местное обезболивающее действие (блокирует ток ионов натрия). Предполагается, что антихолинергическое действие дименгидрината вызывает подавление вестибулярной сти-

муляции (в малых дозах действует на отолиты, а в больших – на полукружные каналы), которая возникает при укачивании или головокружении<sup>3</sup> [12].

Циннаризин одобрен для лечения тошноты, рвоты, укачивания, заболеваний внутреннего уха и считается фармакотерапией первой линии для лечения головокружения. Он оказывает антивазоконстрикторное действие, снижая вязкость крови, и уменьшает лабиринтный нистагм. Анализ исследований (1970–2016) подтвердил эффективность циннаризина при периферическом и центральном головокружении при сравнении с плацебо или другими видами терапии, он хорошо переносился пациентами, включенными в различные исследования. Циннаризин и/или его комбинации эффективны при лечении вестибулярных расстройств, при которых циннаризин действует преимущественно на периферические структуры (лабиринт), а дименгидринат – на центральные (вестибулярные ядра и связанные с ними центры ствола мозга) [16]. В представленных клинических случаях описан опыт применения фиксированной комбинации циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг для лечения и профилактики вращательного головокружения различной этиологии.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Р., 65 лет, ведет активный образ жизни (фитнес, плавание), клинически актуальной соматической патологии нет, какие-либо лекарственные препараты, БАДы не принимает. В день обращения к врачу после пробуждения при подъеме с постели ощутила интенсивное вращательное головокружение (вращение и проваливание собственного тела) впервые в жизни, после чего приняла горизонтальное положение, позвонила врачу, получила рекомендации о приеме Арлеверта и прохождении МРТ головного мозга. После приема Арлеверта отметила значительное снижение интенсивности головокружения, через 4 ч прошла МРТ головного мозга: гиперинтенсивность белого вещества Fazekas 1. В течение дня чувствовала себя удовлетворительно, Арлеверт не принимала. Проведены диагностические маневры, диагностировано доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), связанное с левым задним полукружным каналом, проведен лечебный маневр для репозиции отолитов. Учитывая наибольшую выраженность ДППГ в утренние часы, рекомендован прием Арлеверта при пробуждении. На следующий день пациентка встала с постели, не приняв Арлеверт, что привело к повтору головокружения. Приняла Арлеверт, через 40 мин встала с постели, испытывая незначительное ощущение шаткости, которое регрессировало в течение 30–40 секунд. В дальнейшем пациентка соблюдала рекомендации по приему Арлеверта каждое утро до вставания с постели в течение 2 нед. Симптомы полностью регрессировали. В дальнейшем ДППГ повторялось каждые 3–4 мес., пациентка принимала Арлеверт по 1 таблетке утром в течение 7–10 дней, что позволяло достигать хорошей ремиссии даже без проведения лечебных маневров.

<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Драмина. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=713b1cb6-6e07-4229-bc78-3c6b7f9fff7a](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=713b1cb6-6e07-4229-bc78-3c6b7f9fff7a).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка С., 47 лет, перенесла респираторную вирусную инфекцию в легкой форме, в периоде реконвалесценции остро развилось ощущение шаткости вправо и проваливания тела, ощущение движения окружающих предметов, которое сохраняется в течение суток, усиливается при изменении положения головы или перемене направления взора. МРТ головного мозга – патологии не выявлено. Осмотр невролога: мелкокормашистый нистагм при взоре влево, проба Отана – девиация рук вправо. Осмотр оториноларинголога: слух не нарушен (проведена аудиометрия), признаков отита нет. Выставлен диагноз «Вестибулярный нейронит, левостороннее поражение», назначен метилпреднизолон в таблетках 0,5 мг на кг веса в течение 5 дней с последующей отменой, Арлеверт 1 таблетка 3 раза в сут. На 2-й день пациентка отметила значительное снижение головокружения, на 10-й день – полный регресс вестибулярных симптомов, Арлеверт отменен, пациентка выписана из стационара. На следующий день пациентка приступила к работе и через день обратилась вновь в связи с остаточным нарушением равновесия (кратковременное вращательное головокружение) при быстрых движениях головы. Рекомендовано продлить прием Арлеверта по 1 таблетке 3 раза в сут. еще на 10 дней. Через 5 дней остаточные симптомы полностью устранились. Наблюдение в течение года показало, что примерно 1 раз в 2 месяца у пациентки вновь возникало меньшее по интенсивности головокружение на фоне соматического неблагополучия или переутомления. В этих ситуациях она сама принимала Арлеверт по 1–3 таблетки в день (в зависимости от интенсивности симптомов) в течение 5–7 дней, что приводило к устранению головокружения.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка Л., 78 лет, не имеющая клинически актуальной соматической патологии кроме перенесенной резекции желудка по поводу язвенной болезни и демпинг-синдрома, обратилась с жалобами на периодически возникающие эпизоды дурноты, ощущение вращательного головокружения и проваливания тела с тошнотой и рвотой, длящиеся до 10–12 ч. Приступы провоцируются стрессорами и переменной погоды. Обследована в неврологическом стационаре, установлен диагноз транзиторных ишемических атак в вертебробазилярном бассейне, однако факторов риска сосудистого заболевания ЦНС не выявлено. Рекомендованное лечение ноотропами, бетагистином эффекта не имело. При подробном опросе установлено, что пациентка до 47–50 лет страдала головной болью, соответствующей критериям «мигрени со стволовой аурой» [18]. В дальнейшем головная боль прекратилась, но приступы, полностью соответствующие ее мигренозной ауре, беспокоят 1–2 раза в месяц, что соответствует критериям «типичной ауры без головной боли» [18]. Эффективное лечение не было подобрано. После обращения в клинику пациентке рекомендован прием Арлеверта по 1 таблетке 3 раза в сут. в течение 2–3 дней

при появлении первых признаков головокружения. На контрольном визите через 7 мес. пациентка сообщила, что рекомендованное лечение позволило на 90% сократить длительность и интенсивность приступов головокружения. Рекомендовано продолжение эпизодического приема Арлеверта, курсами препараты магния.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные описания клинических случаев показывают эффективность фиксированной комбинации дименгидринат 40 мг + циннаризин 20 мг (Арлеверт) в терапии пациентов с различными видами головокружений.

В отличие от монотерапии каким-либо из вестибулярных супрессантов, фиксированная комбинация дименгидринат 40 мг + циннаризин 20 мг (Арлеверт) обеспечивает хороший вестибулолитический эффект с минимизацией возможных нежелательных эффектов, что делает препарат привлекательным для пациентов разных возрастных групп. Двойное слепое рандомизированное исследование параллельных групп пациентов с односторонней утратой вестибулярной функции показало явное преимущество фиксированной комбинации циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг (Арлеверт) по сравнению с монотерапией этими препаратами у пациентов с острым вестибулярным головокружением [19].

A.W. Scholtz et al. в 2022 г. опубликовали метаанализ 4 рандомизированных двойных слепых, плацебоконтролируемых клинических исследований с практически идентичным дизайном, включившим всего 795 пациентов, для оценки эффективности и безопасности фиксированной комбинации циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг в сравнении с циннаризином (20 мг, 50 мг), дименгидрином (40 мг, 100 мг), бетагистина мезилатом (12 мг), бетагистина гидрохлоридом (16 мг) и плацебо. Всего получены данные 795 пациентов с центральным и/или периферическим вестибулярным головокружением. Результаты метаанализа показали, что фиксированная комбинация циннаризина и дименгидрината является безопасным и потенциально лучшим вариантом лечения пациентов, страдающих центральным и/или периферическим вестибулярным головокружением, по сравнению с такими тактиками лечения, как циннаризин, дименгидринат или бетагистин в виде монотерапии [20].

Исследователи из Чехии и Германии провели исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг (в 1 таблетке) с бетагистином (бетагистина мезилат) 12 мг (в 1 таблетке) при лечении пациентов с отогенным головокружением [21]. Оба препарата назначались 3 раза в день по 1 таблетке. Результаты исследования показали, что фиксированная комбинация циннаризина и дименгидрината является эффективным и хорошо переносимым вариантом лечения пациентов с отогенным головокружением. Фиксированная комбинация циннаризина и дименгидрината оказалась статистически более эффективным средством в снижении головокру-

жения, чем широко используемый бетастин. Авторы рекомендуют фиксированную комбинацию циннаризина и дименгидрината как вариант первой линии лечения отогенного головокружения.

Сравнительное исследование эффективности трехкратного суточного приема фиксированной комбинации циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг или бетастина дигидрохлорида 16 мг в течение 4 нед. пациентами с вестибулярным головокружением, проведенное в 8 центрах Австрии, Болгарии, Чешской Республики и России, показало, что фиксированная комбинация циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг не только не уступает, но и превосходит бетастин 16 мг в улучшении периферического вестибулярного головокружения. Кроме того, принимая во внимание хороший и благоприятный профиль безопасности, это исследование доказало, что препарат с фиксированной комбинацией превосходит бетастин при лечении головокружения, связанного с периферическими вестибулярными расстройствами [22].

Наш опыт использования Арлеверта свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата при вращательном головокружении различной этиологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные экспериментальные, клинические исследования и ежедневная клиническая практика свидетельствуют о высокой эффективности фиксированной комбинации циннаризина 20 мг и дименгидрината 40 мг (Арлеверт) в лечении и профилактике вращательного головокружения (vertigo) различной этиологии. Кроме того, подавляя гиперсенситивность вестибулярных нейронов, препарат может оказаться потенциально эффективным адъювантом при лечении фобического (постурально-перцептивного) головокружения. Одновременное назначение двух эффективных препаратов (циннаризин и дименгидринат) в дозах меньших, чем в монотерапии, позволяет снизить вероятность нежелательных эффектов, одновременно значительно увеличивая терапевтический эффект.

Наш опыт лечения Арлевертом пациентов как с лабиринтным, так и центральным (инсульты) головокружением показал его высокую эффективность и очень хорошую переносимость.

Поступила / Received 28.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2023

Принята в печать / Accepted 14.03.2023



## Список литературы / References

1. Neuhauser H.K. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:67–82. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4>.
2. Hain T.C. *Epidemiology of Dizziness*. 2022. Available at [https://dizziness-and-balance.com/disorders/dizzy\\_epi.html](https://dizziness-and-balance.com/disorders/dizzy_epi.html).
3. Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Мухаметова Э.Р., Есин О.Р. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):28–33. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174128-33>.
4. Esin R.G., Khaifullin I.Kh., Mukhametova E.R., Esin O.R. Persistent postural-perceptual dizziness. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(4):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174128-33>.
5. Xue H., Chong Y., Jiang Z.D., Liu Z.L., Ding L., Yang S.L. et al. Etiological analysis on patients with vertigo or dizziness. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018;98(16):1227–1230. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.16.008>.
6. Kadanka Z.Jr., Kadanka Z.S., Jura R., Bednarik J. Vertigo in Patients with Degenerative Cervical Myelopathy. *J Clin Med*. 2021;10(11):2496. <https://doi.org/10.3390/jcm10112496>.
7. Anurin I., Ziemska-Gorczyca M., Pavlovski D., Kantor I., Džaman K. The Impact of the Angular Head Movement's Velocity during Diagnostic Maneuvers on Proper Benign Positional Paroxysmal Vertigo Diagnosis and Therapy. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):665. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040665>.
8. Антоненко Л.М. Лекарственные и нелекарственные методы лечения головокружения. *Медицинский совет*. 2021;(2):39–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-39-44>.
9. Antonenko L.M. Drug and non-drug treatments of vertigo. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(2):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-39-44>.
10. Lee H. Isolated vascular vertigo. *J Stroke*. 2014;16(3):124–130. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.3.124>.
11. Brandt T., Dieterich M. Phobischer Attacken Schwankschwindel, ein neues Syndrom? *Munch Med Wochenschr*. 1986;128:247–250.
12. Staab J., Ruckenstein M. Chronic Dizziness and Anxiety. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131(8):675–679. <https://doi.org/10.1001/archotol.131.8.675>.
13. Staab J., Ruckenstein M. Which comes first? Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety. *The Laryngoscope*. 2003;113(10):1714–1718. <https://doi.org/10.1097/00005537-200310000-00010>.
14. Антоненко Л.М., Застенская Е.Н. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение: современные подходы к диагностике и лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):136–140. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-136-140>.
15. Antonenko L.M., Zastenskaya E.N. Persistent postural-perceptual dizziness: current approaches to diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):136–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-136-140>.
16. Staab J.P., Eckhardt-Henn A., Horii A., Jacob R., Strupp M., Brandt T., Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res*. 2017;27(4):191–208. <https://doi.org/10.3233/VES-170622>.
17. Popkrov S., Staab J.P., Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol*. 2018;18(1):5–13. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001809>.
18. 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>.
19. Kirtane M.V., Bhandari A., Narang P., Santani R. Cinnarizine: A Contemporary Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71(2 Suppl):1060–1068. <https://doi.org/10.1007/s12070-017-1120-7>.
20. Fleming J.F. New drug effective in motion sickness. *Hosp Top*. 1949;27(3):26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18112350/>.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
22. Scholtz A.W., Schwarz M., Baumann W., Kleinfeldt D., Scholtz H.J. Treatment of vertigo due to acute unilateral vestibular loss with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate: a double-blind, randomized, parallel-group clinical study. *Clin Ther*. 2004;26(6):866–877. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(04\)90130-0](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(04)90130-0).
23. Scholtz A.W., Waldfahrer F., Hampel R., Weisshaar G. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg in the Treatment of Patients with Vestibular Vertigo: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised, Double-Blind, Controlled Clinical Trials. *Clin Drug Investig*. 2022;42(9):705–720. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01184-0>.
24. Cirek Z., Schwarz M., Baumann W., Novotny M. Efficacy and Tolerability of a Fixed Combination of Cinnarizine and Dimenhydrinate versus Betahistine in the Treatment of Orogenic Vertigo: A Double-Blind, Randomised Clinical Study. *Clin Drug Investig*. 2005;25(6):377–389. <https://doi.org/10.2165/00044011-200525060-00003>.
25. Scholtz A.W., Hahn A., Stefflova B., Medzhidieva D., Ryazantsev S.V., Paschinin A. et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. *Clin Drug Investig*. 2019;39(11):1045–1056. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00858-6>.

**Информация об авторах:**

**Есин Радий Германович**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; профессор кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; radyesin@mail.ru

**Хайбуллина Дина Хамитовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; dina.khaibullina@mail.ru

**Есин Олег Радиевич**, к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, доцент кафедры прикладной и экспериментальной лингвистики, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; olegesin@gmail.com

**Information about the authors:**

**Radiy G. Esin**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Professor of the Department of Neurology with Courses of Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics, Kazan (Volga Region) Federal University; 18/1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; radyesin@mail.ru

**Dina Kh. Khaibullina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; dina.khaibullina@mail.ru

**Oleg R. Esin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology with Courses of Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics, Associate Professor of the Department of Applied and Experimental Linguistics, Kazan (Volga Region) Federal University; 18/1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; olegesin@gmail.com

# Бессонница: определение, распространенность, риски для здоровья и подходы к терапии

**Н.В. Пизова**, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

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

## Резюме

Бессонница является широко распространенным расстройством среди населения в целом с хроническим течением и тяжелым бременем для пациентов и системы здравоохранения. Эпидемиологические работы, посвященные нарушениям сна, показывают, что большое количество людей предъявляют жалобы на нарушения сна. В настоящее время используются несколько классификаций и определений нарушений сна, и в первую очередь бессонницы. Недостаточный сон может способствовать появлению быстрого утомления в дневное время, снижению активности, внимания и работоспособности. Проведенные исследования показали, что длительные и выраженные расстройства сна могут приводить к различным соматическим, неврологическим и психическим заболеваниям или усугублять их. Бессонница может способствовать снижению познавательных способностей. Хотя доступны как нефармакологические, так и фармакологические вмешательства, лекарства часто назначаются из-за большей доступности. Когнитивно-поведенческая терапия бессонницы рекомендуется в качестве первой линии лечения у взрослых любого возраста. Фармакологическое вмешательство может быть предложено, если когнитивно-поведенческая терапия бессонницы недостаточно эффективна или недоступна. В то же время фармакотерапия нарушений сна, несмотря на огромное количество снотворных препаратов, остается сложной проблемой. Широко применяемые в медицинской практике снотворные средства как по механизмам своего действия, так и по конечному результату – влиянию на сон, не всегда способствуют развитию естественного (или, по крайней мере, близкого к физиологическому) сна. Бензодиазепины, агонисты бензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты, антигистаминные препараты, антипсихотики, мелатонин и фитотерапевтические средства могут быть использованы для лечения бессонницы.

**Ключевые слова:** бензодиазепины, агонисты бензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты, антигистаминные препараты, антипсихотики, нарушения сна

**Для цитирования:** Пизова Н.В. Бессонница: определение, распространенность, риски для здоровья и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(3):85–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-034>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Insomnia: definition, prevalence, health risks and therapy approaches

**Nataliia V. Pizova**, <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

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

## Abstract

Insomnia is a common disorder among the general population, which has a chronic course and a heavy burden on patients and the health care system. Epidemiological papers on sleep disorders show that a large number of people complain of sleep disorders. Today, there are several classifications and definitions for sleep disorders, and first of all for insomnia. Insufficient sleep can contribute to the occurrence of rapid fatigue during the daytime, reduced activity, attention and efficiency. Studies have shown that long-term and severe sleep disorders can lead to and/or exacerbate various somatic, neurological and mental diseases. Insomnia can contribute to cognitive impairment. Although both non-pharmacological and pharmacological interventions are available, drugs are more often prescribed due to greater availability. Cognitive behavioural therapy for insomnia is recommended as the first line treatment for adults of any age. Pharmacological intervention may be offered, if cognitive behavioural therapy for insomnia is not enough effective or not available. At the same time, the pharmacotherapy for sleep disorders remains problematic despite a large number of sleeping pills. Sleeping agents that are widely used in medical practice both in terms of their mechanisms of action and final results such as their effect on sleep do not always contribute to the development of natural (or at least close to physiological) sleep. Benzodiazepines, benzodiazepine receptor agonists, antidepressants, antihistamines, antipsychotics, melatonin, and phytotherapeutic medicines can be used to treat insomnia.

**Keywords:** benzodiazepines, benzodiazepine receptor agonists, antidepressants, antihistamines, antipsychotics, sleep disorders

**For citation:** Pizova N.V. Insomnia: definition, prevalence, health risks and therapy approaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):85–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-034>.

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



## ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сна, которые определяются как состояния, расстраивающие нормальный сон, являются одним из наиболее распространенных диагнозов в клинической практике. К ним относятся бессонница, парасомния, связанные со сном нарушения дыхания и другие [1]. Бессонница представляет собой всемирную проблему общественного здравоохранения, поскольку она имеет значительные последствия как для здоровья человека, так и для общества в целом [2]. Так, прямые, косвенные и общие затраты на лечение бессонницы в Канаде в 2021 г. составили \$1,9 млрд, \$12,6 млн и \$1,9 млрд соответственно [3]. В определенных возрастных группах в США было обнаружено, что молодые взрослые пациенты (от 18 до 64 лет), у которых в конечном итоге диагностировали или лечили бессонницу, понесли в среднем 4 755 долларов США медицинских расходов, а субъекты в возрасте 65 лет понесли в среднем 5 790 долларов США [4]. В другом исследовании, так же проведенном в США, среднегодовые прямые затраты, связанные с умеренной / тяжелой бессонницей, оценивались в 1254 доллара США на пациента в год, а среднегодовые косвенные затраты из-за потери производительности труда составляли 1554 доллара США [5].

Бессонница затрагивает значительную долю населения в целом во всем мире, но оценочные распространенности в разных странах трудно сравнить из-за использования разнородных методологий. Потенциальное негативное влияние на физическую и социальную работоспособность пострадавшего человека включает низкую производительность труда, снижение качества жизни и потенциальные когнитивные нарушения [6, 7]. У лиц с хронической бессонницей существует повышенный риск депрессии, тревоги, злоупотребления психоактивными веществами, самоубийства, дорожно-транспортных происшествий [8]. Наиболее распространенными факторами, которые были связаны с бессонницей, являются возраст, пол, уровень образования, социально-экономический уровень, статус занятости, семейное положение, а также наличие психиатрического или соматического заболевания или перенесенное стрессовое событие [9].

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕССОННИЦЫ

Первоначально считавшаяся симптомом, бессонница в настоящее время определяется как расстройство и классифицируется отдельно в DSM-V (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание). Согласно Международной классификации болезней сна 2-го пересмотра (2005 г.) бессонница делилась на первичную и вторичную и включала такие подтипы, как адаптационная, психофизиологическая, идиопатическая, обусловленная неадекватной гигиеной сна и другие [10]. Первичная бессонница может иметь как внутренние, так и внешние факторы, связанные с ее этиологией, но она не обусловлена другим заболеванием. Вторичные формы возникают, когда бессонница является симптомом соматического или психического заболева-

ния, другого расстройства сна или злоупотребления психоактивными веществами. Термин «вторичная бессонница» использовался, когда существует четкая причинно-следственная связь с основным соматическим или психическим расстройством, например, при бессоннице, вторичной по отношению к болевому синдрому.

В 2014 г. третье издание Международной классификации нарушений сна (ICSD-3), наиболее широко используемой системы классификации нарушений сна, пересмотрело способ определения бессонницы [11]. Согласно данной классификации бессонница определяется как самостоятельное расстройство, независимо от причины или сопутствующих заболеваний [11].

Диагностические критерии бессонницы включают трудности с засыпанием (бессонница с началом сна), трудности с поддержанием сна (бессонница поддержания сна), ранние утренние пробуждения в сочетании с невозможностью снова заснуть (терминальная бессонница и комбинированная бессонница (более одной из этих категорий) [12]. Отдельно выделяется бессонница с объективной короткой продолжительностью сна (<6 ч по данным полисомнографии) [13].

В настоящее время бессонница подразделяется на острую (кратковременную), хроническую и неуточненную. Бессонница является кратковременной, если симптомы по продолжительности присутствуют менее 3 мес., и хронической, если симптомы возникают 3 или более раз в нед. в течение 3 мес. или дольше. Международная классификация нарушений сна 3-го пересмотра [11] выделяет более 80 нозологических форм нарушений сна, которые объединены в группы:

- инсомнии;
- нарушения дыхания во сне;
- гиперсомнии центрального происхождения;
- нарушения движений во сне;
- нарушение сна, неуточненное или связанное с факторами окружающей среды, и соматические и неврологические расстройства, связанные со сном.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЕССОННИЦЫ

Бессонница – широко распространенное состояние. Различные исследования, проведенные во всем мире, показали, что бессонница поражает 10–30% населения, причем по некоторым оценкам достигает 50–60% [14–17]. По данным недавно проведенного многоцентрового исследования в нескольких странах мира среди 57 298 участников 11,3% имели диагноз кратковременной бессонницы со значительными различиями в распространенности между сайтами, варьирующимися от 2,3 до 25,5% [17]. В Германии распространенность бессонницы, как сообщалось, составляла 5,7% [18]. Согласно эпидемиологическому исследованию, проведенному в Южной Корее, примерно 20% взрослых страдают бессонницей [19]. Распространенность симптомов бессонницы среди взрослого населения Испании составила 43,4% (женщины – 14,6%, мужчины – 13,4%; 18–34 лет – 11,1%, 35–54 лет – 11,5%, 55+ лет – 17,9%) [20].

Бессонница является наиболее распространенным расстройством сна в подростковом возрасте. Ее распространенность варьирует от 4 до 39% в зависимости от используемых диагностических критериев [21–26]. Распространенности бессонницы, диагностированной по критериям DSM пятого издания (DSM-5), у старших подростков (16–18 лет) составила 18,5% (23,6% у девочек и 12,5% у мальчиков) [21].

У пожилых людей общая распространенность симптомов бессонницы колеблется от 30 до 48% [27–29]. У пожилых людей с бессонницей чаще выявляются симптомы поддержания сна (от 50 до 70%), за которой следуют трудности с началом сна (от 35 до 60%) и невозможность заснуть (от 20 до 25%) [9]. В исследовании 6 800 пожилых пациентов (старше 65 лет) D.J. Foley et al. продемонстрировали, что 93% имеют одно или несколько сопутствующих состояний и других факторов [30]. Рядом авторов показано, что у пожилых людей с бессонницей чаще всего встречаются депрессия, хроническая боль, рак, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания. Пожилые чаще используют постоянный прием нескольких лекарственных средств ежедневно. Также в этой группе пациентов могут вызывать бессонницу факторы, связанные непосредственно со старением (выход на пенсию или уход за больными) [30–33]. Повышенная распространенность хронических состояний в более позднем возрасте может объяснить большинство симптомов бессонницы у пожилых людей. От 1 до 7% бессонницы в более позднем возрасте возникает независимо от хронических состояний [33, 34]. Ограниченная мобильность, выход на пенсию и снижение социального взаимодействия являются источниками нарушений сна у лиц пожилого возраста [35–37]. Обнаружено, что женщины, осуществляющие уход, чаще предъявляют жалобы на бессонницу [38, 39].

В недавно опубликованном исследовании с изучением 5 074 лиц в возрасте 65–79 лет в Калифорнии примерно 30% спали меньше рекомендуемых  $\geq 7$  часов в день, 9% испытывали частую дневную усталость, 13% частую бессонницу, 18% частую бессонницу / плохое качество сна и 8% – симптомы апноэ во сне. Распространенность частой бессонницы была выше среди женщин, чем среди мужчин (16 против 11%) [40].

На протяжении всей жизни распространенность бессонницы у женщин выше по сравнению с мужчинами [41, 42]: в подростковом возрасте девочки так же испытывают бессонницу чаще по сравнению с мальчиками [43]. В общей взрослой популяции женщины имеют в 1,58 раза более высокую частоту выявления [44]. Причины более высокой распространенности бессонницы у женщин многофакторны. Женщины более уязвимы к негативным социально-экономическим факторам, таким как более низкий доход или уровень образования [45]. Кроме того, женщины чаще испытывают определенные физические проблемы по сравнению с мужчинами, такие как остеопороз, переломы и боль в спине [46]. Кроме того, женщины имеют более высокий риск развития определенных

психических проблем, таких как депрессия и тревога [47–49], все из которых могут увеличить риск бессонницы у женщин. Пол остается значительным предиктором бессонницы и у пожилых людей [50].

## БЕССОННИЦА И РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

Несколько метаанализов показывают, что бессонница является значительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [51–53]. В частности, бессонница является фактором риска развития артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности [54–56]. Кроме того, T. Anothaisintawee et al. [57] показали, что бессонница является фактором риска развития диабета 2-го типа.

Помимо самой бессонницы, есть данные, свидетельствующие о том, что короткая продолжительность сна (в среднем сон менее 6 ч) является фактором риска развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [58–62]. Следовательно, короткая продолжительность сна также увеличивает смертность [63].

Неврологические расстройства часто сочетаются с бессонницей [64], а бессонница может играть роль в развитии когнитивных нарушений [65]. В недавнем перекрестном исследовании было высказано предположение о связи нарушения качества сна и атрофии коры головного мозга у пожилых людей [66]. Более поздняя работа показала роль бессонницы в развитии нейродегенеративных заболеваний, особенно деменции [67]. C. Bassetti et al. [68] подчеркивают двунаправленный характер взаимосвязи между бессонницей и поражением головного мозга.

Также имеются значительные доказательства в отношении взаимосвязи бессонницы и психических расстройств [69]. В метаанализе C. Baglioni et al. [70] показали, что люди с бессонницей имеют повышенный риск развития большого депрессивного расстройства [71].

Крупные эпидемиологические исследования показали, что бессонница является фактором риска увеличения числа несчастных случаев на рабочем месте [72–74] и дорожно-транспортных происшествий [75]. Кроме того, взрослые с бессонницей пропускают в 2 раза больше рабочих дней, чем те, у кого нет бессонницы [76]. На самом деле, бессонница может быть самым большим предиктором прогулов на рабочем месте [77]. Было показано, что сотрудники с тяжелой бессонницей совершают значительно больше ошибок на работе (15 против 6%,  $p < 0,001$ ) и более чем в 2 раза чаще проявляли низкую эффективность, чем те, у кого не было бессонницы (18 против 8%,  $p = 0,0004$ ) [76].

## ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БЕССОННИЦЫ

В западной медицине фармакологическое лечение и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) используются для лечения бессонницы [78, 79]. Когнитивно-поведенческая терапия бессонницы рекомендуется в качестве терапии первой линии. Она состоит из 5 компонентов:

- **Таблица.** Основные классы лекарств, используемых для лечения бессонницы в Европе
- **Table.** Major drug classes used to treat insomnia in Europe

Классы	Лекарственные препараты
Бензодиазепины	Диазепам, флунизтазепам, флуразепам, лорметазепам, нитразепам, оксазепам, темазепам, триазолам
БЗРА	Залеплон, золпидем, зопиклон
Антидепрессанты	Агомелатин, амитриптилин, доксефин, миансерин, мirtазапин, тразодон, тримипрамин
Антипсихотики	Хлорпротиксен, оланзапин, пипамперон, протипендил, кветиапин
Антигистаминные препараты	Димедрол, доксиламин, гидроксизин, прометазин
Фитотерапия	Хмель, мелissa, пассифлора, валериана
Агонисты рецепторов мелатонина	Мелатонин, рамелтеон, мелатонин с медленным высвобождением

- 1) гигиена сна,
- 2) ограничение сна,
- 3) контроль стимулов,
- 4) стратегии релаксации,
- 5) когнитивная терапия [80].

КПТ считается главной рекомендацией по лечению бессонницы: она показывает хорошие результаты, а противопоказаний и побочных эффектов мало [81]. В то же время, несмотря на проводимую КПТ, до 40% пациентов будут иметь те или иные симптомы бессонницы [78, 82]. К сожалению, нехватка квалифицированных специалистов ограничивает использование этого терапевтического средства.

К настоящему времени опубликовано несколько обзоров о снотворных средствах от бессонницы. Доступные вещества включают бензодиазепины и агонисты бензодиазепиновых рецепторов (БЗРА), антидепрессанты, антипсихотики, антигистаминные препараты, фитотерапевтические вещества и мелатонин (табл.) [83].

В руководящих принципах фармакологического лечения бессонницы отмечается, что не было достаточных доказательств для определения эффективности или соотношения пользы и риска многих из этих препаратов, и поэтому руководящие принципы не дают каких-либо конкретных рекомендаций для какого-либо одного лекарства [79].

Фармакотерапия, в частности бензодиазепинами, эффективна для краткосрочного (3–4 нед.) лечения бессонницы. Тем не менее клинические рекомендации утверждают, что кратковременное введение снотворных должно быть дополнено поведенческой и когнитивной терапией, когда это возможно [84]. Кроме того, длительное применение бензодиазепина увеличивает риск злоупотребления, толерантности, зависимости и связанных с ними медицинских осложнений, таких как падения, переломы и нарушение внимания, психомоторной функции и когнитивной функции, особенно у пожилых людей [85–88].

Рекомендации по лечению нарушений сна наряду с бензодиазепинами рекомендуют агонисты бензодиазепиновых рецепторов, которые показали свою эффективность у больных с бессонницей в виде положительных изменений как субъективных, так и полисомнографических параметров сна [89, 90]. Золпидем, залеплон являются наиболее рекомендуемой категорией лекарств от бессон-

ницы, известными как z-препараты [91]. Эффективность этих препаратов была продемонстрирована в различных испытаниях, включая метаанализ, показывающий, что латентность сна была снижена в среднем на 42 мин против 20 мин для плацебо [92]. Эти препараты были использованы при лечении широкого спектра нарушений сна [93].

Агонисты рецепторов мелатонина – еще одна группа препаратов, которые используются для лечения бессонницы. Мелатонин является гормоном и, как правило, секретируется в темный период суток шишковидной железой. Он играет важную роль в поддержании цикла сна–бодрствования, а нарушение сроков высвобождения мелатонина или уменьшение образования мелатонина может привести к бессоннице, и поэтому его назначают многим пациентам с бессонницей. Проблема становится особенно заметной во время сменной работы или при смене часовых поясов. Выработка мелатонина также сокращается с возрастом и может быть частично ответственна за проблемы со сном, с которыми сталкиваются пожилые люди [94]. Метаанализ в 2013 г. показал, что мелатонин в диапазоне доз от 0,1 до 5 мг снижал латентность сна на 7,1 мин, увеличивал общую продолжительность сна на 8,3 мин, улучшал общее качество сна и имел благоприятный профиль неблагоприятного воздействия [95].

Некоторые антидепрессанты, первоначально использовавшиеся для терапии большой депрессии, в настоящее время используются для лечения бессонницы. Эта категория препаратов так же вызывает улучшение сна, воздействуя на определенные нейромедиаторные системы [96]. Наиболее часто рекомендуемыми антидепрессантами для лечения бессонницы являются 15 мг мirtазапина, 10–75 мг доксефина, 50–150 мг тразодона и 10–100 мг амитриптилина [96]. Побочные эффекты, вызванные антидепрессантами для лечения бессонницы, могут варьироваться.

Антипсихотики, в основном используемые для лечения психотических состояний, иногда также используются для лечения бессонницы, но в дозе ниже той, которая обычно используется при лечении психотических расстройств [96]. Эти препараты могут быть рекомендованы пациентам со склонностью к злоупотреблению наркотиками. Также они наиболее подходят при бессоннице, возникающей у лиц, страдающих биполярными или психическими заболеваниями [95].

Противосудорожные средства, первоначально разработанные для противозепилептической терапии, в настоящее время также используются для лечения бессонницы. Примерами являются прегабалин и габапентин. Они оказывают терапевтические эффекты при бессоннице, влияя на нейромедиаторы [97, 98]. Клиническое исследование у пациентов, страдающих случайными нарушениями сна, показало, что габапентин в дозе 250 мг перед сном увеличивал общую продолжительность сна на 64 мин на 1-й день и на 46 мин на 28-й день лечения [98]. Прегабалин и габапентин также показали терапевтическое воздействие на нарушение сна у пациентов, страдающих генерализованным тревожным расстройством, болью, эпилепсией и синдромом беспокойных ног [99–102].

Неселективные антигистаминные препараты доксиламин и димедрол являются двумя основными препаратами из этой группы, которые обычно рекомендуются для терапии бессонницы. Из-за их незначительного аддитивного потенциала эти препараты могут быть рекомендованы к применению у пациентов с бессонницей, склонных к злоупотреблению наркотиками. Они также подходят для пациентов с бессонницей, имеющих инфекции верхних дыхательных путей или аллергические симптомы [95].

Доксиламин разрешен к применению в клинической практике уже более 50 лет, в том числе для симптоматического лечения бессонницы [103]. Доксиламин, снотворный эффект которого реализуется за счет антигистаминного и антихолинэргического действия, обладает существенным преимуществом и перед бензодиазепиновыми гипнотиками, и перед Z-снотворными, т. к. его использование не связано с формированием зависимости [104]. Его действующее вещество – доксиламина сукцинат, известное с 1948 г., влияет одновременно на H1-рецепторы и М-холинергические рецепторы в центральной нервной системе (ЦНС). Такое комбинированное влияние на рецепторы в ЦНС способствует усилению снотворного эффекта, а также развитию успокаивающего действия препарата [105]. Доксиламин и другие антигистамины – это обратные конкурентные агонисты рецепторов гистамина. Когда доксиламин связывается с рецептором, тот переходит в неактивное состояние и утрачивает способность передавать сигнал. Активность гистаминергической системы снижается, и поэтому субъективно у человека возникает сонливость [106].

В ряде исследований была показана эффективность и безопасность доксиламина при лечении бессонницы. Так, в выборке 22 пациента с инсомнией было показано, что доксиламин обладает выраженными снотворными свойствами в дозах 25 и 50 мг, превосходя плацебо [107]. В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 338 пациентов при сравнении выраженности снотворного эффекта и безопасности доксиламина и золпидема отмечено, что эффективность и переносимость препаратов была сопоставимая, а побочные эффекты в группе пациентов, принимавших доксиламин, встречались несколько реже [108]. Эффективность и безопасность доксиламина показана у пациентов разного профиля как с неврологическими [108–110], так и с соматическими заболеваниями [105, 111–114].

Одна из удобных и современных форм доксиламина – лекарственный препарат Валокордин-Доксиламин («Кревель Мойзельбах», Германия). В 1 мл (22 капли) препарата содержится 25 мг доксиламина сукцината. Валокордин-Доксиламин обладает хорошей биодоступностью. Доксиламин быстро и практически полностью всасывается после перорального применения. Оказывает снотворное, седативное, антигистаминное и м-холинблокирующее действие. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяя фазы сна. Действие начинается в течение 30 мин после приема доксиламина. Препарат следует принимать по 22–44 капли за полчаса до отхода ко сну. Преимущество жидкой формы состоит в том, что препарат можно дозировать более гибко, чем доксиламин в таблетках<sup>1</sup>. Российские исследователи успешно применяли препарат Валокордин-Доксиламин при различных заболеваниях, сопровождающихся бессонницей [115–117].

В отношении капель Валокордин-Доксиламин стоит отметить сочетание активного вещества доксиламина с этанолом и мятным маслом, также обладающих седативными свойствами. Можно также принять во внимание, что сочетание двух седативных компонентов теоретически приводит к потенцированию их однонаправленных эффектов, в частности седативного и снотворного, что позволяет достичь того же или большего эффекта при более низкой дозировке и меньших побочных действиях каждого из препаратов<sup>2</sup>. Дополнительные миорелаксирующий и анксиолитический эффекты этих компонентов могут повысить эффективность лечения стрессогенной бессонницы с преобладанием тревоги, когда более длительный сон может расцениваться как дополнительный фактор адаптации при стрессе [118] и повысить комплаентность пациентов, нуждающихся в индивидуальном подборе дозы гипнотиков.

Среди источников растительного сырья для лечения инсомнии можно рассматривать только одно растение – *Valeriana officinalis* L. Все остальные применяемые с этой целью растения не изучены, и их использование никак не обосновано. С древнегреческих и римских времен валериана, растительный продукт, состоящий из корней *Valeriana officinalis*, использовался для терапии бессонницы<sup>3</sup>. Он работает, взаимодействуя с ГАМК-эргической нейротрансмиссией, что приводит к седации [119].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бессонница является типичным и часто калечащим заболеванием и, как известно, имеет различные неблагоприятные последствия для физического здоровья и благополучия. В медицинских и психиатрических популяциях, а также в старших возрастных группах распространенность бессонницы значительно выше.

<sup>1</sup> Справочник лекарственных средств. Режим доступа: [https://www.vidal.ru/drugs/valocor-din-doxylamine\\_29611](https://www.vidal.ru/drugs/valocor-din-doxylamine_29611).

<sup>2</sup> Регистр лекарственных средств России. Глава 2.7. Взаимодействия лекарств. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/library/books/rls-patient-2003/89-glava-2.7-vzaimodejstviya-lekarstv>.

<sup>3</sup> National Institutes of Health. Valerian: fact sheet for health professionals. 2013. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Valerian-HealthProfessional>.



Эпидемиологические исследования демонстрируют заметное ухудшение функционального статуса среди лиц с бессонницей. Бессонница налагает существенное экономическое бремя на общество. Для терапии этого состояния доступны как поведенческие, так и фармакологические методы лечения. Когнитивно-поведенческая терапия бессонницы, хотя и является первой линией лечения

бессонницы, не так легко доступна и применима. В случае, если фармакологическое посредничество становится необходимым, рекомендуется индивидуальный подход в зависимости от типа бессонницы.



Поступила / Received 25.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2023

Принята в печать / Accepted 22.02.2023

# Список литературы / References

1. Rémi J., Pollmächer T., Spiegelhalter K., Trenkwalder C., Young P. Sleep-Related Disorders in Neurology and Psychiatry. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(41):681–688. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0681>.
2. Winkelman J.W. Clinical practice. Insomnia disorder. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1437–1444. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1412740>.
3. Chaput J., Janssen I., Sampasa-Kanyinga H., Carney C., Dang-Vu T., Davidson J. et al. Economic burden of insomnia symptoms in Canada. *Sleep Health.* 2022;25352–7218(22)00178-4. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2022.09.010>.
4. Ozminowski R.J., Wang S., Walsh J.K. The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. *Sleep.* 2007;30(3):263–273. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.3.263>.
5. Sarsour K., Kalsekar A., Swindle R., Foley K., Walsh J. The association between insomnia severity and healthcare and productivity costs in a health plan sample. *Sleep.* 2011;34(4):443–450. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.4.443>.
6. Atalay H. Comorbidity of insomnia detected by the Pittsburgh sleep quality index with anxiety, depression and personality disorders. *Isr J Psychiatry Related Sci.* 2011;48(1):54–59. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21572244>.
7. Ye Y.Y., Zhang Y.F., Chen J., Liu J., Li X.J., Liu Y.Z. et al. Internet-based cognitive behavioral therapy for insomnia (ICBT-i) improves comorbid anxiety and depression—a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2015;10(11):e0142258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142258>.
8. Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence H.H. Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med.* 2003;1(4):227–247. [https://doi.org/10.1207/S15402010BSM0104\\_5](https://doi.org/10.1207/S15402010BSM0104_5).
9. Buysse D.J. Insomnia. *JAMA.* 2013;309(7):706–716. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.193>.
10. Пизова Н.В., Пизов А.В., Соловьев И.Н. Бессонница: факторы риска, половозрастные особенности и подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(11):62–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-62-70>.
11. Pizova N.V., Pizov A.V., Solovoyov I.N. Insomnia: risk factors, sex- and age-specific features, and therapeutic approaches. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(11):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-62-70>.
12. Sateia M.J. International Classification of Sleep Disorders – third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>.
13. Pillai V., Roth T., Drake C.L. The nature of stable insomnia phenotypes. *Sleep.* 2015;38(1):127–138. <https://doi.org/10.5665/sleep.4338>.
14. Vgontzas A.N., Fernandez-Mendoza J., Liao D., Bixler E.O. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev.* 2013;17(4):241–254. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.09.005>.
15. Taylor D.J., Mallory L.J., Lichstein K.L., Durrence H.H., Riedel B.W., Bush A.J. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep.* 2007;30(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.213>.
16. Buysse D.J., Angst J., Gamma A., Ajdacic V., Eich D., Rössler W. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep.* 2008;31(4):473–480. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.4.473>.
17. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(5):487–504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18853708/>.
18. Aernout E., Benradia I., Hazo J.-B., Sy A., Askevius-Leherpeux F., Sebbane D., Roelandt J.-L. International study of the prevalence and factors associated with insomnia in the general population. *Sleep Med.* 2021;82:186–192. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.028>.
19. Hapke U., Maske U.E., Scheidt-Nave C., Bode L., Schlack R., Busch M.A. Chronic stress among adults in Germany: Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5–6):749–754. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1690-9>.
20. Cho Y.W., Shin W.C., Yun C.H., Hong S.B., Kim J., Earley C.J. Epidemiology of insomnia in Korean adults: Prevalence and associated factors. *J Clin Neurol.* 2009;5(1):20–23. <https://doi.org/10.3988/jcn.2009.5.1.20>.
21. Entrambasaguas M., Romero O., Guevara J., Larrinaga A., Cañellas F., Salud J., Díaz H. The prevalence of insomnia in Spain: A stepwise addition of ICSD-3 diagnostic criteria and notes. *Sleep Epidemiology.* 2023;3(3):100053. <https://doi.org/10.1016/j.sleepe.2022.100053>.
22. Hysing M., Pallesen S., Stormark K., Lundervold A., 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>.
23. Roberts R.E., Roberts C.R., Duong H.T. Chronic Insomnia and Its Negative Consequences for Health and Functioning of Adolescents: A 12-Month Prospective Study. *J Adolesc Health.* 2008;42(3):294–302. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2007.09.016>.
24. Chung K.F., Kan K.K.K., Yeung W.F. Insomnia in adolescents: prevalence, help-seeking behaviors, and types of interventions. *Child Adolesc Ment Health.* 2014;19(1):57–63. <https://doi.org/10.1111/camh.12009>.
25. Dohnt H., Gradisar M., Short M. Insomnia and its symptoms in adolescents: comparing DSM-IV and ICSD-II diagnostic criteria. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(3):295–299. <https://doi.org/10.5664/jcs.1918>.
26. Wolfson A.R., Montgomery-Downs H.E. (edit.). *The Oxford handbook of infant, child, and adolescent sleep and behavior.* New York: Oxford University Press; 2013. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/257102548\\_Roane\\_BM\\_Taylor\\_DJ\\_Pediatric\\_Insomnia\\_Montgomery-Down\\_H\\_Wolfson\\_A\\_Oxford\\_Handbook\\_of\\_Infant\\_Child\\_and\\_Adolescent\\_Sleep\\_Development\\_and\\_Problems\\_2013](https://www.researchgate.net/publication/257102548_Roane_BM_Taylor_DJ_Pediatric_Insomnia_Montgomery-Down_H_Wolfson_A_Oxford_Handbook_of_Infant_Child_and_Adolescent_Sleep_Development_and_Problems_2013).
27. Amaral M., de Almeida G.A., de Figueiredo P.C., Master N., de Rosário D.N.C., Sakellariades C. Quality of life, sleepiness and depressive symptoms in adolescents with insomnia: A cross-sectional study. *Aten Primaria.* 2017;49(1):35–41. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2016.03.004>.
28. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev.* 2011;21(1):41–53. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9154-6>.
29. 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/smrv.2002.0186>.
30. Hillman D.R., Murphy A.S., Pezzullo L. The economic cost of sleep disorders. *Sleep.* 2006;29(3):299–305. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.3.299>.
31. 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–S372. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10394609/>.
32. Castro C.M., Lee K., Bliwise D.L., Urizar G.G., Woodward S.H., King A.C. Sleep patterns and sleep-related factors between caregiving and non-caregiving women. *Behav Sleep Med.* 2009;7(3):164–179. <https://doi.org/10.1080/15402000902976713>.
33. 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>.
34. Foley D., Ancoli-Israel S., Britz P., Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res.* 2004;56(5):497–502. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.02.010>.
35. Vitiello M.V., Moe K.E., Prinz P.N. Sleep complaints cosegregate with illness in older adults: clinical research informed by and informing epidemiological studies of sleep. *J Psychosom Res.* 2002;53(1):555–559. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00435-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00435-x).
36. Aschoff J., Fatranska M., Giedke H., Doerr P., Stamm D., Wisser H. Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social cues. *Science.* 1971;171(3967):213–215. <https://doi.org/10.1126/science.171.3967.213>.
37. Benloucif S., Orbeta L., Ortiz R., Janssen I., Finkel S.I., Bleiberg J., Zee P.C. Morning or evening activity improves neuropsychological performance and subjective sleep quality in older adults. *Sleep.* 2004;27(8):1542–1551. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.8.1542>.
38. Naylor E., Penev P.D., Orbet L., Janssen I., Ortiz R., Colecchia E.F. et al. Daily social and physical activity increases slow wave sleep and daytime neuropsychological performance in the elderly. *Sleep.* 2000;23(1):87–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10678469/>.



38. 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>.
39. McCurry S.M., Logsdon R.G., Teri L., Vitiello M.V. Evidence-based psychological treatments for insomnia in older adults. *Psychol Aging.* 2007;22(1):18–27. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.1.18>.
40. Gordon N.P., Yao J.H., Brickner L.A., Lo J.C. Prevalence of sleep-related problems and risks in a community-dwelling older adult population: a cross-sectional survey-based study. *BMC Public Health.* 2022;22(1):2045. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14443-8>.
41. Пизова Н.В., Пизов А.В. Особенности бессонницы у мужчин и женщин в разные возрастные периоды. *Медицинский совет.* 2022;(21):112–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-112-118>.  
Pizova N.V., Pizov A.V. Peculiarities of insomnia in men and women at different age periods. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(21):112–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-112-118>.
42. Sivertsen B., Pallesen S., Friberg O., Nilsen K.B., Bakke Ø.K., Goll J.B., Hopstock L.A. Sleep patterns and insomnia in a large population-based study of middle-aged and older adults: the Tromsø study 2015–2016. *J Sleep Res.* 2021;30(1):e13095. <https://doi.org/10.1111/jsr.13095>.
43. Zhang J., Chan N.Y., Lam S.P., Li S.X., Liu Y., Chan J.W.Y. 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>.
44. Zeng L.N., Zong Q.Q., Yang Y., Zhang L., Xiang Y.F., Ng C.H., Chen L.G., Xiang Y.T. Gender difference in the prevalence of insomnia: a meta-analysis of observational studies. *Front Psychiatry.* 2020;(11): 577429. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.577429>.
45. Lallukka T., Saare-Jäskelä M., Kronholm E., Sääksjärvi K., Lundqvist A., Partonen T. et al. Sociodemographic and socioeconomic differences in sleep duration and insomnia-related symptoms in Finnish adults. *BMC Public Health.* 2012;(12):565. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-565>.
46. Murtagh K.N., Hubert B.H. Gender differences in physical disability among an elderly cohort. *Am J Public Health.* 2004;94(8):1406–1411. <https://doi.org/10.2105/AJPH.94.8.1406>.
47. Angst J., Gamma A., Gastpar M., Lépine J.-P., Mendlewicz J., Tylee A. Gender differences in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;252(5):201–209. <https://doi.org/10.1007/s00406-002-0381-6>.
48. Moieni M., Irwin M.R., Jevtic I., Olmstead R., Breen E.C., Eisenberger I.N. Sex differences in depressive and socioemotional responses to an inflammatory challenge: implications for sex differences in depression. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(7):1709–1716. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.17>.
49. Asher M., Aderka M.I. Gender differences in social anxiety disorder. *J Clin Psychol.* 2018;74(10):1730–1741. <https://doi.org/10.1002/jclp.22624>.
50. Nguyen V., George T., Brewster G.S. Insomnia in older adults. *Curr Geriatr Rep.* 2019;8(4):271–290. <https://doi.org/10.1007/s13670-019-00300-x>.
51. Li M., Zhang X.W., Hou W.S., Tang Z.Y. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):1044–1047. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.284>.
52. Meng L., Zheng Y., Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertens Res.* 2013;36(11):985–995. <https://doi.org/10.1038/hr.2013.70>.
53. Soffi F., Cesari F., Casini A., Macchi C., Abbate R., Gensini G.F. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(1):57–64. <https://doi.org/10.1177/2047487312460020>.
54. Laugsand L.E., Vatten L.J., Platou C., Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation.* 2011;124(19):2073–2081. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025858>.
55. Laugsand L.E., Strand L.B., Platou C., Vatten L.J., Janszky I. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1382–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu019>.
56. Palagini L., Bruno R.M., Gemignani A., Baglioni C., Ghiadoni L., Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2013;19(13):2409–2419. <https://doi.org/10.2174/1381612811319130009>.
57. Anothaisintawee T., Reutrakul S., Van Cauter E., Thakkinian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;30(1):11–24. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.10.002>.
58. Bayon V., Léger D., Gomez-Merino N., Vecchierini M.F., Chennaoui M. Sleep debt and obesity. *Ann Med.* 2014;46(5):264–272. <https://doi.org/10.3109/07853890.2014.931103>.
59. Buxton O.M., Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med.* 2010;71(5):1027–1036. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.05.041>.
60. Cappuccio F.P., D'Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33(2):414–420. <https://doi.org/10.2337/dc09-1124>.
61. Faraut B., Touchette E., Gamble H., Royant-Parola S., Safar M.E., Varsat B., Léger D. Short sleep duration and increased risk of hypertension: a primary care medicine investigation. *J Hypertens.* 2012;30(7):1354–1363. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835465e5>.
62. Patel S.R., Hu F.B. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity.* 2008;16(3):643–653. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.118>.
63. Liu T.Z., Xu C., Rota M., Cai H., Zhang C., Shi M.J. et al. Sleep duration and risk of all-cause mortality: a flexible, non-linear, meta-regression of 40 prospective cohort studies. *Sleep Med Rev.* 2017;(32):28–36. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.02.005>.
64. Mayer G., Jennu P., Riemann D., Dauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases – occurrence and management. *Sleep Med Rev.* 2011;15(6):369–378. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.01.005>.
65. Yaffe K., Falvey C.M., Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol.* 2014;13(10):1017–1028. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70172-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70172-3).
66. Sexton C.E., Storsve A.B., Walhovd K.B., Johansen-Berg H., Fjell A.M. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology.* 2014;83(11):967–973. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000774>.
67. Osorio R.S., Pirraglia E., Agüera-Ortiz L.F., During E.H., Sacks H., Ayappa I. et al. Greater risk of Alzheimer's disease in older adults with insomnia. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(3):559–562. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03288.x>.
68. Bassetti C.L., Ferini-Strambi L., Brown S., Adamantidis A., Benedetti F., Bruni O. et al. Neurology and psychiatry: waking up to the opportunities of sleep. *Eur J Neurol.* 2015;22(10):1337–1354. <https://doi.org/10.1111/ene.12781>.
69. Riemann D., Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord.* 2003;76(1–3):255–259. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00072-1](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00072-1).
70. Baglioni C., Battagliese G., Feige B., Spiegelhalder K., Nissen C., Voderholzer U. et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord.* 2011;135(1–3):10–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011>.
71. Paunio T., Korhonen T., Hublin C., Partinen M., Koskenvuo K., Koskenvuo M., Kaprio J. Poor sleep predicts symptoms of depression and disability retirement due to depression. *J Affect Disord.* 2015;(172):381–389. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.002>.
72. Laugsand L.E., Strand L.B., Vatten L.J., Janszky I., Bjørngaard J. H. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries – the HUNT Study. *Sleep.* 2014;37(11):1777–1786. <https://doi.org/10.5665/sleep.4170>.
73. Sivertsen B., Øverland S., Pallesen S., Bjorvatn B., Nordhus I.H., Maeland J.G., Mykletun A. Insomnia and long sleep duration are risk factors for later work disability. The Hordaland Health Study. *J Sleep Res.* 2009;18(1):122–128. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00697.x>.
74. Sivertsen B., Øverland S., Bjorvatn B., Maeland J.G., Mykletun A. Does insomnia predict sick leave? The Hordaland Health Study. *J Psychosom Res.* 2009;66(1):67–74. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.06.011>.
75. Léger D., Bayon V., Ohayon M.M., Philip P., Ement P., Metlaine A. et al. Insomnia and accidents: cross sectional study (EQUINOX) on sleep-related home, work and car accidents in 5293 subjects with insomnia from ten countries. *J Sleep Res.* 2014;23(2):143–152. <https://doi.org/10.1111/jsr.12104>.
76. Leger D., Guilleminault C., Bader G., Levy E., Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep.* 2002;25(6):625–629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12224841/>.
77. Leigh J.P. Employee and job attributes as predictors of absenteeism in a national sample of workers: the importance of health and dangerous working conditions. *Soc Sci Med.* 1991;33(2):127–137. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(91\)90173-a](https://doi.org/10.1016/0277-9536(91)90173-a).
78. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N., Heald J.L. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307–349. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>.
79. Qaseem A., Kansagara D., Forcica M.A., Cooke M., Denberg T.D. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125–133. <https://doi.org/10.7326/M15-2175>.
80. Ng L., Cunningham D. Management of insomnia in primary care. *Aust Prescr.* 2021;44(4):124–128. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.027>.
81. Edinger J.D., Arnedt J.T., Bertisch S.M., Carney C.E., Harrington J.J., Lichstein K.L. et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(2):255–262. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8986>.
82. Morin C.M., Vallières A., Guay B., Ivers H., Savard J., Mérette C. et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(19):2005–20015. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.682>.

83. Hertenstein E., Trinca E., Wunderlin M., Schneider C.L., Züst M.A., Fehér K.D., Su T. et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with mental disorders and comorbid insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2022;62:101597. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101597>.
84. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(5):487–504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18853708/>.
85. Cumming R.G., Le Couteur D.G. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: A review of the evidence. *CNS Drugs.* 2003;17(11):825–837. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317110-00004>.
86. Puustinen J., Lähdenmäki R., Polo-Kantola P., Salo P., Vahlberg T., Lyles A. et al. Effect of withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotic agents on cognition in older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(3):319–329. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1613-6>.
87. Fluyau D., Revadigar N., Manobianco B.E. Challenges of the pharmacological management of benzodiazepine withdrawal, dependence, and discontinuation. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8(5):147–168. <https://doi.org/10.1177/2045125317753340>.
88. Buscemi N., Vandermeer B., Friesen C., Bialy L., Tubman M., Ospina M. et al. The Efficacy and Safety of Drug Treatments for Chronic Insomnia in Adults: A Meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med.* 2007;22(9):1335–1350. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0251-z>.
89. Richter G., Liao V.W.Y., Ahning P.K., Chebib M. The Z-Drugs Zolpidem, Zaleplon, and Eszopiclone Have Varying Actions on Human GABA A Receptors Containing  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ , and  $\gamma 3$  Subunits. *Front Neurosci.* 2020;14(5):599812. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.599812>.
90. Bouchette D., Akhondi H., Quick J. *Zolpidem*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723037/>.
91. Gregory A.M., Caspi A., Eley T.C., Moffitt T.E., O'Connor T.G., Poulton R. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J Abnorm Child Psychol.* 2005;33(2):157–163. <https://doi.org/10.1007/s10802-005-1824-0>.
92. Ohayon M.M., Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 2003;37(1):9–15. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(02\)00052-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(02)00052-3).
93. Espie C.A. Understanding insomnia through cognitive modelling. *Sleep Med.* 2007;8(4):S3–S8. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(08\)70002-9](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(08)70002-9).
94. Neubauer D. Zolpimist™: a new formulation of zolpidem tartrate for the short-term treatment of insomnia in the US. *Nat Sci Sleep.* 2010;2(7):79–84. <https://doi.org/10.2147/nss.s6431>.
95. Porwal A., Yadav Y., Pathak K., Yadav R. An Update on Assessment, Therapeutic Management, and Patents on Insomnia. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6068952. <https://doi.org/10.1155/2021/6068952>.
96. Krystal A.D. A compendium of placebo-controlled trials of the risks/benefits of pharmacological treatments for insomnia: the empirical basis for U.S. clinical practice. *Sleep Med Rev.* 2009;13(4):265–274. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.08.001>.
97. Rose M., Kam C.A. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia.* 2002;57(5):451–462. <https://doi.org/10.1046/j.0003-2409.2001.02399.x>.
98. Gajraj N.M. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg.* 2007;105(6):1805–1815. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000287643.13410.5e>.
99. Dooley D.J., Taylor C.P., Donevan S., Feltner D. Erratum: Ca<sup>2+</sup> channel  $\alpha 2\delta$  ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(2):75–82. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.12.006>.
100. Gilon I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(5):456–472. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3282effaaf>.
101. de Haas S., Otte A., de Weerd A., van Erp G., Cohen A., van Gerven J. Exploratory polysomnographic evaluation of pregabalin on sleep disturbance in patients with epilepsy. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5):473–478. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.26911>.
102. Holsboer-Trachsler E., Prieto R. Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(4):925–936. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000922>.
103. Videla S., Lahjou M., Guibord P., Xu Z., Tolrà C., Encina G. et al. Food effects on the pharmacokinetics of doxylamine hydrogen succinate 25 mg film-coated tablets: a single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy volunteers. *Drugs R D.* 2012;12(4):217–225. <https://doi.org/10.2165/11641640-000000000-00000>.
104. Костюкова Е.Г. Перспективы использования доксиламина в психиатрической практике. *РМЖ.* 2012;20(31):1569–1572. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Perspektiva\\_ispolzovaniya\\_doksilamina\\_v\\_psihiatricheskoy\\_praktike/](https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Perspektiva_ispolzovaniya_doksilamina_v_psihiatricheskoy_praktike/).
- Костюкова Е.Г. Prospects for using doxylamine in psychiatric practice. *RMJ.* 2012;20(31):1569–1572. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Perspektiva\\_ispolzovaniya\\_doksilamina\\_v\\_psihiatricheskoy\\_praktike/](https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Perspektiva_ispolzovaniya_doksilamina_v_psihiatricheskoy_praktike/).
105. Смуглевич А.Б., Павлова Л.К., Железнова М.В. Применение препарата Донормил при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности. *РМЖ.* 2006;(23):1714. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Primenenie\\_preparata\\_Donormil\\_pri\\_lechenii\\_narusheniy\\_sna\\_sredney\\_i\\_legkoy\\_stepeni\\_vyraghennosti/?ysclid=lebi0uyumu2487096968](https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Primenenie_preparata_Donormil_pri_lechenii_narusheniy_sna_sredney_i_legkoy_stepeni_vyraghennosti/?ysclid=lebi0uyumu2487096968).
- Smulevich A.B., Pavlova L.K., Zheleznova M.V. Use of Donormyl in the treatment of sleep disorders of moderate to mild severity. *RMJ.* 2006;(23):1714. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Primenenie\\_preparata\\_Donormil\\_pri\\_lechenii\\_narusheniy\\_sna\\_sredney\\_i\\_legkoy\\_stepeni\\_vyraghennosti/?ysclid=lebi0uyumu2487096968](https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Primenenie_preparata_Donormil_pri_lechenii_narusheniy_sna_sredney_i_legkoy_stepeni_vyraghennosti/?ysclid=lebi0uyumu2487096968).
106. 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>.
107. Романов Д.В., Юзбашян П.Г. Острая инсомния: опыт применения доксиламина. *Медицинский совет.* 2020;(21):267–273. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-267-273>.
- Romanov D.V., Iuzbashian P.G. Acute insomnia: experience of treatment with doxylamine. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(21):267–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-267-273>.
108. Левин Я.И. Доксиламин (Донормил) в лечении инсомнии. *РМЖ.* 2006;(9):704. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Doksilamin\\_Donormil\\_v\\_lechenii\\_insomnii](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Doksilamin_Donormil_v_lechenii_insomnii).
- Levin Y.I. Doxylamine (Donormyl) in the treatment of insomnia. *RMJ.* 2006;(9):704. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Doksilamin\\_Donormil\\_v\\_lechenii\\_insomnii](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Doksilamin_Donormil_v_lechenii_insomnii).
109. Смирнов А.А., Густов А.В., Желтова О.Ю. Эффективность применения доноормила в лечении инсомний у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2006;(3):56–57. Режим доступа: <https://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=143391>.
- Effectiveness of Donormyl in the treatment of insomnia in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2006;(3):56–57. (In Russ.) Available at: <https://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=143391>.
110. Левин Я.И. Сон, инсомния, доксиламин (Донормил). *РМЖ.* 2007;(10):850–855. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son\\_insomniya\\_doksilamin\\_Donormil](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son_insomniya_doksilamin_Donormil).
- Levin Y.I. Sleep, insomnia, doxylamine (Donormyl). *RMJ.* 2007;(10):850–855. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son\\_insomniya\\_doksilamin\\_Donormil](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Son_insomniya_doksilamin_Donormil).
111. Артюхова М.Г., Шанаева И.А. Структура и особенности лечения нарушений сна у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *РМЖ.* 2010;(26):1573. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Struktura\\_i\\_osobennosti\\_lecheniya\\_narusheniy\\_sna\\_u\\_bolnykh\\_serdechnosodistymi\\_zabolevaniyami](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Struktura_i_osobennosti_lecheniya_narusheniy_sna_u_bolnykh_serdechnosodistymi_zabolevaniyami).
- Artyukhova M.G., Shanaeva I.A. Structure and features of the treatment for sleep disorders in patients with cardiovascular diseases. *RMJ.* 2010;(26):1573. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Struktura\\_i\\_osobennosti\\_lecheniya\\_narusheniy\\_sna\\_u\\_bolnykh\\_serdechnosodistymi\\_zabolevaniyami](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Struktura_i_osobennosti_lecheniya_narusheniy_sna_u_bolnykh_serdechnosodistymi_zabolevaniyami).
112. Садовникова И.И. Проблема инсомнии в практике кардиолога. *РМЖ.* 2006;(10):770. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Problema\\_insomnii\\_v\\_praktike\\_kardiologa](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Problema_insomnii_v_praktike_kardiologa).
- Sadovnikova I.I. Problem of insomnia in cardiology practice. *RMJ.* 2006;(10):770. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Problema\\_insomnii\\_v\\_praktike\\_kardiologa](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Problema_insomnii_v_praktike_kardiologa).
113. Бурчаков Д.И. Доксиламин и мелатонин в коррекции нарушений сна в гинекологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(4–2):67–72. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184267>.
- Burchakov D.I. Doxylamine and melatonin in treatment of sleep disruption in gynecological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(4–2):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184267>.
114. Мельников А.Ю., Лаврик С.Ю., Бикбулатова Л.Ф., Рагинене И.Г., Иванова Я.А., Захаров А.В. Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии: многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(4–2):56–59. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174256-59>.

- Melnikov A.Yu., Lavrik S.Iu., Bikbulatova L.F., Raginene I.G., Ivanova Ya.A., Zakharov A.V. Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(4–2):56–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174256-59>.
115. Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф., Губеев Б.Э. Нарушения сна и их коррекция у пациентов с хронической болью в спине. *Медицинский совет*. 2021;(19):201–207. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-201-207>.
  - Kochergina O.S., Rakhmatullina E.F., Gubeev B.E. Sleep disorders and their correction in patients with chronic back pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(19):201–207. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-201-207>.
  116. Девликамова Ф.И., Хайбуллина Д.Х. Персонализированный подход к лечению инсомнии у пациентов с хронической болью в спине. *Медицинский совет*. 2022;(21):120–126. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-120-126>.
  - Devlikamova F.I., Khaibullina D.H. A personalized approach to insomnia treatment in patients with chronic back pain. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(21):120–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-120-126>.
  117. Ващенко Н.В., Кожев А.И., Азимова Ю.Э. Нарушения сна при мигрени. *Медицинский совет*. 2021;(2):111–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-111-120>.
  - Vashchenko N.V., Kozhev A.I., Azimova Ju.E. Sleep disorders in migraine. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(2):111–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-111-120>.
  118. Choi D.W., Chun S.Y., Lee S.A., Han K.T., Park E.C. Association between Sleep Duration and Perceived Stress: Salaried Worker in Circumstances of High Workload. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4):796. <https://doi.org/10.3390/ijerph15040796>.
  119. Santos M.S., Ferreira F., Cunha A.P., Carvalho A., Macedo T. An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes. *Planta Medica*. 1994;60(3):278–279. <https://doi.org/10.1055/s-2006-959476>.

### Информация об авторе:

**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](mailto: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](mailto:pizova@yandex.ru)

# Посттравматическое стрессовое расстройство – от травматического невроза к МКБ-11: особенности диагностики и подбора терапии

**А.В. Васильева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>, [annavdoc@yahoo.com](mailto:annavdoc@yahoo.com)

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

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

## Резюме

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) было выделено в самостоятельную нозологию около 50 лет назад и с тех пор находится в фокусе внимания специалистов в области психического здоровья. Основными клиническими проявлениями выступают повторные переживания элементов травматического события в ситуации «здесь и сейчас» в форме различных симптомов репереживания, которые обязательно должны присутствовать в клинической картине для постановки диагноза. С начала 1980-х гг. активно проводятся широкомасштабные проспективные когортные исследования особенностей клинических проявлений и течения ПТСР с использованием стандартизированных психометрических инструментов. В новой классификации МКБ-11 расстройства, связанные со стрессом, получили самостоятельную рубрику, были выделены стержневые симптомы ПТСР, для кодирования вызванных психотравмирующим воздействием стойких личностных нарушений появляется новый диагноз – комплексное ПТСР, список пусковых факторов ПТСР был дополнен диагнозом жизнеугрожающего заболевания и пребыванием в отделении интенсивной терапии. Диагностика ПТСР не всегда является простой задачей. Необходимо обязательно выявить связь развития заболевания с переживанием психотравмирующей ситуации чрезвычайной силы, следует учитывать возможность латентного периода в течение нескольких недель до манифестации симптомов, для подтверждения диагноза и оценки особенностей клинической картины и динамики состояния целесообразно использовать соответствующие инструменты. В лечении ПТСР целесообразно использовать комбинированную терапию, соотношение психотерапии и психофармакотерапии должно определяться с учетом особенностей клинического случая. В 2022 г. были опубликованы международные клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической терапии психических расстройств, где в отличие от предыдущих рекомендаций когнитивно-поведенческая терапия была определена как высокодоказательный метод психотерапии ПТСР. В марте 2023 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации утвердило отечественные клинические рекомендации по ПТСР, в них выделен список препаратов с учетом особенностей российского опыта, в частности, широко представлены небензодиазепиновые анксиолитики. В статье на примере этифоксина описываются возможности их применения с описанием клинического случая.

**Ключевые слова:** посттравматическое стрессовое расстройство, боевая психическая травма, тревожные расстройства, вегетативные расстройства, флешбэк, когнитивно-поведенческая терапия, сфокусированная на травме психотерапия, десенсибилизация, переработка движений глаз, этифоксин, бензодиазепины, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

**Для цитирования:** Васильева А.В. Посттравматическое стрессовое расстройство – от травматического невроза к МКБ-11: особенности диагностики и подбора терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(3):94–108. <https://doi.org/10.21518/ms2023-083>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Post-traumatic stress disorder – from traumatic neurosis to ICD-11: features of diagnosis and selection of therapy

**Anna V. Vasileva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>, [annavdoc@yahoo.com](mailto:annavdoc@yahoo.com)

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia

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

## Abstract

PTSD was determined as a stand-alone disorder about 50 years ago, and since then it is considered to be in the focus of attention of the mental health specialists. It's main clinical features are the set of symptoms of re-experience of the traumatic event in here and now situation. They are defined to be the core symptoms for PTSD diagnostic. Clinical features and disorder course are the subject of wide prospective cohort studies with the use of the standardized psychometric



instruments since the 80-s of the last century. In the new ICD-11 mental disorders classification, stress-associated disorders are defined as stand-alone rubric, the core PTSD symptoms are defined, the complex PTSD is proposed as a new diagnosis for the coding of persistent caused by prolonged psychotraumatic experience personality changes, the life-threatening diagnosis and intensive care unit experience were added to the list of PTSD triggers. The PTSD diagnosis is considered to be a challenging clinical task. The connection between symptoms manifestation and extreme traumatic experience should be established, one should take into consideration the existence of possible usually several weeks before symptoms manifestation latent period. It is useful to implement the recommended diagnostic instrument for the diagnosis verification and symptoms dynamic evaluation. The combination of pharmacotherapy and psychotherapy is recommended for PTSD treatment, individual approach should be used in case-management. In 2022 WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, O and Post-Traumatic Stress Disorders have been published, there for the first-time cognitive behavior psychotherapy was determined as highly evidence based PTSD psychotherapeutic method of treatment. In March 2023 ministry of health of the Russian Federation has approved national PTSD clinical guidelines, where recommended medication list has been proposed taking into account the national clinical experience, in particular it includes a wide range of non-benzodiazepine anxiolytics. The article emphasizes the opportunities of their use and presents a clinical vignette where etiofoxine is proposed as treatment of choice.

**Keywords:** PTSD, combatant psychotrauma, anxiety disorders, vegetative disturbances, flashback, CBT, trauma-focused psychotherapy, EMDR, SSRI, benzodiazepines, etiofoxine

**For citation:** Vasileva A.V. Post-traumatic stress disorder – from traumatic neurosis to ICD-11: features of diagnosis and selection of therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):94–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-083>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Сегодня как никогда внимание специалистов приковано к посттравматическому стрессовому расстройству (ПТСР), которое было выделено в самостоятельную нозологию около 50 лет назад и с тех пор находится в фокусе внимания специалистов в области психического здоровья. Актуальное определение ПТСР: это психическое расстройство, развивающееся вследствие мощного психотравмирующего воздействия угрожающего или катастрофического характера, сопровождающееся экстремальным стрессом, основными клиническими проявлениями выступают повторные переживания элементов травматического события в ситуации «здесь и сейчас» в форме флешбэков, повторяющихся сновидений и кошмаров, что часто сопровождается тревогой и паникой, но, возможно, также гневом, злостью, чувством вины или безнадежности, стремлением избегать внутренних и внешних стимулов, напоминающих или ассоциирующихся со стрессором. Симптомы возникают обычно в течение 6 мес. от стрессового воздействия. В качестве пусковых факторов выступают события, которые способны вызвать дистресс практически у любого человека: природные и техногенные катастрофы, угроза жизни, нападение, пытки, сексуальное насилие, военные действия, террористические акты, пребывание в плену или концентрационном лагере, свидетельство гибели другого человека, жизнеугрожающее заболевание, получение известия о неожиданной или насильственной смерти близкого человека [1].

Начало изучения ПТСР связано с анализом нарушений, манифестировавших у участников боевых действий. Одним из первых описал таких пациентов в 1871 г. врач из Филадельфии Дж.М. Да Коста, проанализировавший жалобы американских солдат, участвовавших в гражданской войне. Он назвал это состояние

«раздраженное сердце», рассматривая его как нарушения сердечной деятельности функционального характера, связанного со стрессом [2].

XX в. с двумя мировыми войнами и большим числом военных конфликтов принес с собой максимальное число как прямых, так и косвенных потерь. Начиная с Первой мировой войны, в поле зрения специалистов попали тысячи пациентов с жалобами функционального характера, которые нельзя было объяснить ранениями или инфекциями, которым дали название военных синдромов. Они получили разные наименования: раздраженное сердце, синдром Да Коста, солдатское сердце, сердце старого сержанта, кардиоваскулярный невроз, боевая усталость, боевое истощение, снарядный шок. Были опубликованы многочисленные работы, где был сделан акцент на соматоцентрическом понимании расстройства, а в качестве основных этиологических факторов определялись физическая усталость, плохие условия проживания и питания, проблемы с обмундированием [3].

Другие специалисты предложили термин травматического невроза, который активно использовался вплоть до Второй мировой войны. Они стали рассматривать возникающие расстройства с психоцентрических позиций, в основном придерживаясь концепции истерических механизмов развития психических нарушений, описывали полиморфную клиническую картину, включавшую как аффективные тревожно-депрессивные нарушения, так и соматовегетативные симптомы. В качестве этиологических факторов выдвигались переживание шока и «вторичная выгода», когда невроз «главным образом возникает вследствие бессознательного страха идти на фронт, а в последующем – на почве борьбы за пенсию» [4].

В настоящее время военные психиатры для описания психических нарушений у участников боевых действий используют термин боевой психической травмы, при этом специалисты подчеркивают, что его нельзя отнести



к специфической нозологии. Однако на практике нередко случается, что ПТСР ошибочно приравнивают к ней. Участие в боевых действиях даже для хорошо подготовленных лиц, безусловно, является стрессовым событием, последствия которого зависят от индивидуально-психологических и психосоциальных характеристик человека. Термин боевой психической травмы несет операциональный смысл – «как обусловленное боевым стрессом психическое состояние, особенности патогенеза и феноменологии которого определяются характером взаимовлияния внешних (военно-социальных факторов, факторов боевой обстановки) и внутренних (физиологических, личностно-психологических и др.) этиопатогенетических факторов». Военные психиатры подчеркивают полиэтиологическую природу боевых стрессовых расстройств, объединяя их в одну клинико-динамическую группу с широким спектром психических нарушений – от сравнительно легких предпатологических (психологических, доболезненных) реакций до хронических изменений личности вследствие тяжелого боевого опыта и выраженных органических изменений при наличии коморбидной патологии. Психические нарушения могут носить острый, отсроченный (к которым собственно относится ПТСР), пролонгированный и хронический характер, в том числе в виде хронического изменения личности. Для раненых выделяют специфические варианты экзогенно-органических нарушений. Расстройства могут быть как невротического, так и психотического уровня. Следует подчеркнуть, что участие в боевых действиях относится к одному из возможных массово известных, но не самых частых пусковых факторов развития ПТСР. А данная нозология является одним из вариантов адаптационных, связанных с боевым стрессом расстройств, которые встречаются у комбатантов. Иногда специалисты используют эти два понятия как синонимичные, что приводит к ошибкам в диагностике и описании, когда расстройство адаптации представляется как субсиндромальный вариант ПТСР, при том что это две разные нозологии из одной диагностической рубрики расстройств, связанных со стрессом.

В нашей стране активно изучаются проблемы боевого стресса у специалистов экстремальных профессий и населения, находящегося на территории ведения боевых действий, проведения контртеррористических операций и в других экстремальных ситуациях: по данной проблематике на русском языке только за период с 2005 по 2017 г. было опубликовано более 1000 работ, выполнено 280 диссертационных исследований [5, 6].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Эпидемиологические исследования показали, что далеко не у всех лиц, столкнувшихся с чрезвычайной ситуацией, возникнет ПТСР. Поэтому в настоящее время не рекомендуется проводить дебрифинг и другие психосоциальные интервенции, которые могут мешать естественному процессу исцеления после столкновения

с травмой. Международные исследования показывают, что больше половины населения – примерно 61% – переживают травматические ситуации из списка пусковых факторов ПТСР, однако заболевает только часть из них, что определяется индивидуальной уязвимостью, а также актуальными социальными условиями и качеством имеющейся поддержки. Большой международный проект, в котором приняли участие 26 стран, с проведением опроса взрослого населения в период с 2001 по 2012 г. установил среднюю распространенность ПТСР в течение жизни – 3,9% [7].

Результаты исследований в целом имеют сильный разброс: от 13 до 50% респондентов с травматическим опытом заболевают ПТСР, его частота возрастает в зоне военных конфликтов и на территории, где ведутся боевые действия. Многочисленные данные говорят о высокой распространенности ПТСР у участников боевых действий, в ряде работ приводятся данные, что у 25% комбатантов присутствуют симптомы ПТСР. В выборках ветеранов, принимавших участие в боевых действиях в Ираке и Афганистане, распространенность ПТСР составила 23%. К группе высокого риска также относятся гражданские лица, проживающие в зоне военного конфликта, и беженцы [8, 9].

В отечественной работе на примере Чеченской Республики был показан высокий уровень распространенности ПТСР среди населения, проживавшего в зоне военных действий, – 31,2% по сравнению с группой населения, не подвергавшегося воздействию стрессовых факторов военного времени, где она составила 3,6%. По результатам исследования автор делает вывод, что распространенность ПТСР напрямую зависела от количества и качества стрессовых событий, и после прекращения военных действий его частота снизилась до уровня показателей на мирной территории [10].

Большинство специалистов указывают на уязвимость женщин перед ПТСР. Исключение составляет только группа комбатантов. В благоприятные периоды жизни общества заболеваемость населения ПТСР составляет 0,5% среди мужчин и 1,2% – среди женщин. Вполне возможно, это объясняется социальными предписаниями для мужчин справляться со своими внутренними проблемами самостоятельно и с использованием алкоголя в целях самолечения при эмоциональном напряжении. В детском возрасте имеется обратное распределение: у мальчиков ПТСР встречается чаще, чем у девочек [11, 12]. В настоящее время активно проводятся эпидемиологические исследования по ПТСР на разных выборках пациентов.

## ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

ПТСР развивается, когда у индивида не хватает ресурсов адаптационности, чтобы справиться с экзогенным психотравмирующим воздействием чрезвычайной силы. Результаты психогенетики ПТСР дают оценки

вклада генов в пределах 35%. В программе полногеномного исследования миллиона ветеранов был выявлен полигенный риск симптомов репереживания, в других работах была показана его связь с манифестацией и тяжестью течения ПТСР. При оценке генетического риска следует учитывать, что многие ассоциированные с ПТСР полиморфизмы не всегда нозоспецифичны и связаны с локусами риска других психических нарушений [13].

Относительно эпигенетических средовых факторов известно, что неблагоприятный детский опыт, предшествующие психотравмы в анамнезе, отсутствие социальной поддержки существенно повышают риск развития ПТСР. Проведенные исследования говорят о том, что имеется реципрокная связь между психотравмирующими событиями в анамнезе и чувствительными к средовым влияниям механизмами метилирования ДНК и модификации гистонов. Эпигенетические трансформации включают ряд нейробиологических изменений, которые могут сохраняться и после окончания самой травматической ситуации. Таким образом, происходит реализация генетического риска [14, 15].

Стресс-ответ организма на травматическое воздействие чрезвычайной силы при ПТСР принимает патологический характер, нарушается баланс между стресс-лимитирующими системами организма, прежде всего ее ГАМК-эргической (гамма-аминомасляная кислота) составляющей, и стресс-реализующей системой с чрезмерной активацией ее симпатно-адреналового звена и нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. 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. Такие симптомы ПТСР, как повышенная готовность к тревожным реакциям, физиологическому возбуждению и гиперактивному состоянию, являются следствием гиперактивации аларм-системы организма. Постепенно стресс-ответ вместо звена адаптации к стрессовому воздействию среды трансформируется в звено патогенеза. Это можно часто наблюдать и при других вариантах ответа организма на неблагоприятные воздействия, к примеру, при воспалении или иммунном ответе, когда нарушается равновесие в работе реципрокных систем. Поэтому на начальной стадии ПТСР довольно часто встречается обострение так называемых психосоматических заболеваний, в манифестации и течении которых большое значение имеют психосоциальные факторы, к примеру, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, холецистит, холангит, колит, запоры, бронхиальная астма и др. [16, 17].

Когнитивно-поведенческое направление психотерапии предложило свою модель ПТСР, объясняющую его развитие нарушениями процессов переработки информации. Эти идеи сегодня получили подтверждения в нейровизуализационных исследованиях, в том числе

и коннектома головного мозга. При стрессовом воздействии чрезвычайной силы нарушается нормальное взаимодействие между корой головного мозга и лимбической системой, что препятствует интеграции травматического опыта в общую биографическую память пациента. Было показано также, что травматические воспоминания ассоциированы со сниженной активностью левой нижней фронтальной коры, что дает возможность предположить, что в этих воспоминаниях преобладают эмоциональные и сенсорные элементы без соответствующих лингвистических ассоциаций. Формируется порочный круг из запускаемого триггерными стимулами репереживания травматического опыта, избегающего поведения с попытками контролировать свое мышление и избегать ситуаций, напоминающих о травме. В норме эпизоды навязчивых наплывов травматических переживаний чередуются с периодами избегания, со временем по мере завершения процесса эти состояния становятся реже и менее интенсивными. Когда развивается противоречие между потребностью в осмыслении и существующей системой отношений, возникает конфликт с последующим развитием избегающего поведения, эмоционального онемения как проявления психологической защиты, что формирует почву для последующей манифестации коморбидных депрессивных расстройств. В этих случаях аффект утрачивает свою сигнальную функцию, поскольку любая сильная эмоция воспринимается как опасность возвращения травматического опыта [18–21].

Нарушения сна в виде трудностей засыпания из-за гиперактивности, частых пробуждений могут приводить к нарушениям процессов интеграции эмоциональных переживаний, которые в норме происходят в фазу быстрого сна. Также страдает процесс реорганизации дистантных функциональных сетей и консолидации памяти, который происходит в фазу медленного сна. Нормальный сон играет ключевую роль в переработке дневных событий и интеграции их в биографическую память. В случае злоупотребления алкоголем диссомнические проблемы усиливаются. Сегодня хорошо известно, что выраженность инсомнии часто коррелирует с тяжестью алкогольной зависимости [22, 23].

### ДИАГНОЗ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА В КЛАССИФИКАЦИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Современный подход к пониманию ПТСР сформировался после американского вторжения во Вьетнам, в боевых действиях приняло участие 2,7 млн чел., после чего у 700 000 развились проблемы с психическим здоровьем. Сначала был предложен термин вьетнамского, или поствьетнамского, синдрома, а затем в группе тревожных расстройств DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3<sup>rd</sup> ed.) ПТСР было выделено как самостоятельная, отличная от невроза нозология. Следует отметить, что ряд психиатров выступали против

его введения, считая, что депрессия, шизофрения и алкоголизм вполне описывают те расстройства, которые встречаются у комбатантов [24].

С начала 1980-х гг. именно на выборках комбатантов начинаются широкомасштабные проспективные когортные исследования особенностей клинических проявлений и течения ПТСР с использованием стандартизированных психометрических инструментов. Проведенные с 1985 по 1990 г. большие кросс-секционные эпидемиологические исследования спустя более 10 лет после военных действий выявили ПТСР как основное психическое расстройство в группе вьетнамских ветеранов, также были отмечены высокие цифры коморбидной аддиктивной патологии и суицидов [25–31].

В отечественной психиатрии диагноз ПТСР существует около 30 лет, знакомство специалистов с ним произошло при переходе на МКБ-10 (Международную классификацию болезней 10-го пересмотра) – психические расстройства и расстройства поведения, где в рубрике расстройств, связанных со стрессом, выделяют острую реакцию на стресс (F43.0) как кратковременную реакцию на стресс чрезвычайной силы; расстройство адаптации (F43.2) – дезадаптационное расстройство, обусловленное психосоциальным дистрессом, а шифром F43.1 обозначается ПТСР. Дополнительно в разделе расстройств личности у взрослых выделяется хроническое изменение личности после переживания экстремальной ситуации (F62.0), связанное с воздействием, чаще длительным, стрессового фактора экстремального характера (например, пыток, рабства, длительного физического или сексуального насилия, пребывания в плену, концентрационных лагерях).

Диагноз ПТСР в МКБ-10 определяется следующими критериями:

- А. Пациент должен быть подвержен воздействию стрессорного события или ситуации (как коротко, так и длительно длящихся) исключительно угрожающего или катастрофического характера, что способно вызвать общий дистресс почти у любого индивидуума.
- Б. Стойкие навязчивые воспоминания или оживление стрессора в навязчивых реминисценциях, ярких воспоминаниях или повторяющихся снах, либо повторные переживания горя при воздействии обстоятельств, напоминающих о стрессоре или ассоциирующихся с ним.
- В. Пациент должен обнаруживать физическое избегание или стремление избежать обстоятельств, напоминающих о стрессоре либо ассоциирующихся с ним (что не наблюдалось до воздействия стрессора).
- Г. Любое из двух:
  - 1) психогенная амнезия (F40.0), либо частичная, либо полная, в отношении важных аспектов периода воздействия стрессора;
  - 2) стойкие симптомы повышения психологической чувствительности или возбудимости (не наблюдавшиеся до действия стрессора), представленные любыми двумя факторами:
    - а) затруднение засыпания или сохранения сна;

- б) раздражительность или вспышки гнева;
- в) затруднения концентрации внимания;
- г) повышение уровня бодрствования;
- д) усиленный рефлекс четверохолмия (реакция вздрагивания).

Д. Критерии Б, В и Г возникают в течение 6 мес. после стрессогенной ситуации или в конце периода стресса (для некоторых целей начало расстройства, оставленное более чем на 6 мес., может быть включено, но эти случаи должны быть точно определены отдельно) [32].

Новая классификация психических расстройств МКБ-11, на которую мы перейдем в скором будущем, учла критику относительно низкого диагностического порога и высокого уровня коморбидности, а также редкого использования в практическом здравоохранении диагноза хронического изменения личности вследствие переживания катастрофы. Расстройства, связанные со стрессом, в ней выделяются в самостоятельную рубрику – расстройства, непосредственно связанные со стрессом (L1-6B4), где стресс рассматривается как основной пусковой этиологический фактор, объединяющий эту группу нарушений. В этот раздел были включены расстройство адаптации (6B43), ПТСР (6B40) и комплексное ПТСР (6B41). ПТСР и расстройства адаптации получили более конкретное клиническое описание, были выделены специфические симптомы, необходимые для постановки диагноза. В эту рубрику была включена новая отдельная нозология – пролонгированная реакция горя (6B42), которая должна использоваться в случае выраженной нарушающей социальное функционирование и аномально длительной присутствующей реакции на значимую утрату. Острая реакция на стресс оказалась депатологизированной, сегодня она рассматривается как естественная реакция на стрессовое воздействие чрезмерной силы, которая может потребовать клинических интервенций. Она включена в раздел «Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения».

ПТСР (6B40) в МКБ-11 определяется как расстройство, манифестирующее после переживания экстремального угрожающего или ужасающего события или серии событий. В качестве основных симптомов выделяются:

- 1) повторное переживание травматического события (событий) в настоящем времени в виде ярких навязчивых воспоминаний, сопровождающихся страхом или ужасом, флешбэками или ночными кошмарами;
- 2) избегание мыслей и воспоминаний о событии (событиях), деятельности или ситуациях, напоминающих событие (события);
- 3) состояние субъективного ощущения сохраняющейся угрозы в виде гипернастороженности или усиленных реакций испуга.

Изменен временной промежуток: в сравнении с МКБ-10 симптомы должны присутствовать не менее нескольких недель и значительно ухудшать социальное функционирование.

Комплексное ПТСР (6B41) возникает после воздействия чрезвычайного или длительного по своей природе

стрессора, от воздействия которого избавиться трудно или невозможно (к примеру, геноцид, сексуальное насилие над детьми, нахождение детей на войне, жестокое постоянное бытовое насилие, пытки или рабство). Дополнительно к типичным симптомам ПТСР имеются длительные и сквозные нарушения в аффективной сфере, самоотношении, межличностном взаимодействии и социальном функционировании, включая трудности в регуляции эмоций, ощущение себя как униженного, побежденного и ничего не стоящего человека, трудности в поддержании отношений и (или) низкая заинтересованность в них.

Дополнительная к ПТСР симптоматика включает:

- 1) стойкие длительные нарушения в аффективной сфере (повышенная эмоциональная реактивность, отсутствие эмоций, развитие диссоциативных состояний);
- 2) поведенческие нарушения (вспышки ярости, безрассудное или саморазрушающее поведение);
- 3) изменения в сфере представлений о самом себе (стойкие негативные представления о себе как об униженном, побежденном и ничего не стоящем человеке, которые могут сопровождаться глубокими и всеохватывающими чувствами стыда, вины или несостоятельности);
- 4) нарушения в социальном функционировании (последовательное избегание или незаинтересованность в личных взаимоотношениях и социальной вовлеченности в целом, трудности в поддержании близких отношений).

При подготовке МКБ-11 разработчики постарались преодолеть излишнюю комплексность и высокую перекрываемость симптомов диагноза ПТСР в МКБ-10, что неоднократно подчеркивалось специалистами. Авторы попытались выделить стержневые симптомы расстройства, в первую очередь это именно повторное переживание травматического опыта, а не беспокойство или тревожные руминации. МКБ-11 призвана повысить клиническую утилитарность и сделать диагностику ПТСР более обоснованной за счет идентификации ограниченного набора достаточно просто выявляемых признаков. Самостоятельный диагноз «комплексное ПТСР» выделен для кодирования вызванных психотравмирующим воздействием стойких личностных нарушений [33].

Эти диагностические нововведения представляются весьма удачными. В практическом плане весьма удобна для использования рубрика, объединяющая расстройства с общим этиологическим фактором. Проведенные уже целенаправленные научные исследования показали, что комплексное ПТСР и ПТСР значимо различаются между собой как по набору симптомов, так и по группам пациентов с травматическим опытом [34, 35].

Оценка диагностических навыков специалистов с использованием описания клинического случая показала, что практические врачи значительно лучше идентифицировали нарушения личностной самоорганизации в соответствии с критериями МКБ-11, выявляли комплексное ПТСР и отличали его от ПТСР, в отличие от МКБ-10 и диагноза хронического изменения личности после катастрофы [36].

Представленные в данной рубрике диагнозы могут встречаться в любой возрастной группе – как у детей и подростков, так и у пожилых пациентов. В настоящее время отечественных научных работ, посвященных особенностям протекания ПТСР в различных возрастных группах, очень мало.

## ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО В КЛИНИКЕ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

МКБ-11 также расширила список возможных пусковых факторов ПТСР, включив переживание угрозы жизни, связанное с пребыванием в отделении интенсивной терапии, где пациенты часто становятся свидетелями смерти других людей, находящихся в схожем состоянии. В 2015 г. был опубликован метаанализ, где было представлено, что после выписки из отделений интенсивной терапии 24% пациентов самостоятельно сообщили о симптомах ПТСР через 1–6 мес. и 22% – через 7 мес. Для описания клинических особенностей ПТСР в этой группе пациентов стал активно использоваться термин «флешфорвард» – диссоциативное проспективное видение, спонтанное реалистичное представление негативных будущих событий, к примеру, собственной смерти или похорон [37–39]. Для этой специфической группы пациентов с ПТСР была подготовлена специальная мишенецентрированная психотерапевтическая программа с учетом клинических особенностей и специфичности опыта пребывания в критическом состоянии в отделении интенсивной терапии и переживания угрозы жизни [40].

Диагноз жизнеугрожающего заболевания также стал рассматриваться как фактор риска манифестации ПТСР. Такое решение было принято после анализа большой базы международных исследований по данной тематике [41, 42].

В нашей стране исследования коморбидного ПТСР в соматической практике только начинаются и пока затрагивают в большей степени онкологических пациентов [43–45].

В 2020 г., когда разразилась пандемия новой коронавирусной инфекции, которую определили как длительную чрезвычайную ситуацию, принимая во внимание количество смертей, специалисты в области психического здоровья стали говорить о возможном росте ПТСР, обозначив его как вторую цунами-волну заболеваемости [46–48]. Основанием для таких прогнозов стали ранее выполненные исследования влияния тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) на психическое здоровье пациентов, где ПТСР встречался чаще других психических нарушений у выздоровевших от инфекции пациентов [49, 50].

В дальнейшем в наиболее репрезентативных исследованиях, посвященных ПТСР в период пандемии, данные оказались очень противоречивыми с разбросом частоты ПТСР от 5,8 до 31%, но с одинаковой тенденцией,



как и в случае других стрессоров, к снижению во времени. В качестве главных факторов риска были обозначены тяжелое течение COVID-19, молодой возраст, женский пол, пребывание в отделении интенсивной терапии, наличие хронических соматических заболеваний, метаболический синдром [51–53].

В 2021 г. в журнале «Всемирная психиатрия» была опубликована работа, где было продемонстрировано, что у 20% пациентов с тяжелым течением COVID-19 и переживанием угрозы жизни в отделениях интенсивной терапии были выявлены симптомы ПТСР [54].

Тяжелое соматическое состояние и интоксикация способствовали развитию делириозных состояний у пациентов с тяжелым течением COVID-19, что отразилось на клинической картине коморбидного ПТСР, содержание повторного переживания травматической ситуации приобрело включение галлюцинаторных переживаний о нападении инопланетян, сильные болевые ощущения от медицинских манипуляций объяснялись желанием причинить вред. Этот опыт может быть использован для анализа клинической картины коморбидного ПТСР и при других тяжелых соматических состояниях [55, 56].

Пациенты с ПТСР, склонные к соматизации – переживанию стресса на физическом уровне, обращаются в первую очередь с соматовегетативными проявлениями расстройства в первичную медико-санитарную сеть, что может затруднять своевременную постановку диагноза. По данным исследований, 11,8% пациентов общеврачебной практики частично или полностью соответствуют диагностическим критериям ПТСР, при этом они чаще обращаются за помощью с полиморфными функциональными нарушениями, в большей степени используя ресурсы здравоохранения, чем пациенты с соматическими заболеваниями [57].

Значимость своевременного выявления ПТСР также связана с тем, что под влиянием мощного стрессового воздействия развиваются нарушения эмоциональной, поведенческой регуляции, а также функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что может способствовать манифестации или ухудшению течения ряда других психических и соматических нарушений.

### КОМОРБИДНОСТЬ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА С ДРУГИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

ПТСР отличается высокой коморбидностью с другими психическими расстройствами и при длительном течении может вызывать стойкие патохарактерологические нарушения, ухудшающие адаптацию и социальное функционирование пациентов. Ряд эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, показали, что около половины пациентов с ПТСР имеют другое коморбидное тревожное расстройство, одним из наиболее частых является генерализованное тревожное расстройство (ГТР). Почти у половины пациентов развиваются сопутствующие депрессивные нарушения [58, 59].

Результаты сетевого анализа, предложившие новый метод рассмотрения развития коморбидности, выявили частую сочетаемость между ПТСР, депрессией и ГТР. В качестве ключевых стержнеобразующих симптомов данной сети были определены неспособность расслабиться в структуре ГТР и снижение позитивных эмоций в ПТСР [60].

На течение и тяжесть проявлений ПТСР может в значительной степени влиять коморбидная органическая патология головного мозга. Особенно в когортах комбатантов было выявлено частое сочетание этих нарушений. Проведенные катамнестические исследования пациентов с расстройствами боевого стресса, включая ПТСР, показали, что со временем на первый план выходят именно симптомы травматического органического поражения головного мозга, которые определяют клиническую картину и социальное функционирование пациентов. Подобная коморбидность, отдаленные последствия полученных черепно-мозговых травм усиливают нарастание патохарактерологических изменений, что вносит свой вклад в клиническую картину ПТСР. Специалисты указывают, что в повседневной клинической практике недостаточно учитывается сосуществование этих нарушений. Дополнительной проблемой является высокая вероятность аддиктивного поведения в этой группе пациентов, нейротоксическое действие поверхностно-активных веществ может еще больше утяжелять состояние пациентов, и со временем органические нарушения начинают доминировать в клинической картине заболевания [61–63].

Зарубежные специалисты выражают сходную точку зрения. Так, исследование, проведенное в группе американских ветеранов с ПТСР, показало, что в результате полученных черепно-мозговых травм у 20% ветеранов имелись признаки органических психических расстройств [64].

Аддиктивное поведение является распространенной в определенных контингентах пациентов неадаптивной копинг-стратегией совладания с социальной дезадаптацией, ангедонией, «сужением перспективы будущего», чувством вины, переносимостью интрузий. Самомедикация неблагоприятно сказывается на клинической картине ПТСР, повышает выраженность негативной аффективности, тревоги, усиливает ангедонию и нарушения сна, а также риск суицидального поведения [65, 66].

### ДИАГНОСТИКА ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Диагностика ПТСР требует от специалиста, помимо профессиональных знаний, хороших коммуникативных навыков. В процессе беседы необходимо выявить связь между переживанием психотравмирующей ситуации чрезвычайного, катастрофического характера и появлением симптомов ПТСР. Следует помнить о временных критериях: нарушения могут появляться в течение полугода после травматического опыта, на практике часто имеется некоторый латентный период около месяца до появления симптомов ПТСР. Если психотравмирующее



воздействие относится к обычным психосоциальным стрессорам, наиболее вероятным диагнозом будет расстройство адаптации. Врач должен выявить необходимые диагностические критерии ПТСР, проводя опрос в нейтральной доброжелательной манере, воспоминания о случившемся в ряде случаев могут усилить выраженность симптомов репереживания.

Такие особенности характера, как тревожность, эмоциональная нестабильность, личностная незрелость, относятся к факторам, повышающим риск развития ПТСР. На диагностическом этапе необходимо определить, являются ли патохарактерологические особенности почвой, на которой развилось ПТСР, или приобретенными, нажитыми вследствие воздействия психотравмы, что требует постановки соответствующего диагноза. Необходим тщательный сбор анамнеза, который при необходимости может быть объективизирован опросом свидетелей из окружения пациента. Следует помнить о возможной вторичной выгоде, которая может быть обусловлена не только сознательными рентабельными установками, но и потребностью в «особой значимости», конструировании своей социальной идентичности при помощи «модного» диагноза, качественной и эффективно оказываемой помощи.

Диагностике и подтверждению диагноза может помочь использование психометрических шкал, тестовых методик, разработанных для выявления ПТСР. В практике используются скрининговые инструменты, шкалы для оценки влияния травматического события, оценки боевого опыта, симптоматические опросники для выявления перитравматической диссоциации, переживаний безнадежности, оценки динамики состояния. Довольно прост в использовании опросник на скрининг ПТСР Trauma Screening Questionnaire. Он включает 10 вопросов, оценивающих симптомы репереживания и физиологического возбуждения с вариантами ответа «да» и «нет». Для положительного ответа каждый из симптомов должен иметь место по крайней мере дважды за последние 7 дней [67].

К основным инструментам относятся: шкала для клинической диагностики ПТСР (Clinical-Administered PTSD scale, CAPS), структурированное клиническое диагностическое интервью (СКИД), модуль «ПТСР», «Миссисипская шкала ПТСР» (гражданский и военный вариант) (PTSD Mississippi Scale) и некоторые другие.

## ТЕРАПИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Для планирования лечения и подбора терапии следует оценить соотношение основных кластеров симптомов ПТСР в конкретном клиническом случае. Для этого целесообразно разделить все основные проявления ПТСР на 3 группы:

- 1) репереживание травмирующего события в ситуации «здесь и сейчас». Спонтанно или по ассоциативным связям при столкновении даже с отдельными элементами, напоминающими травматическое событие,

возникают вторгающиеся наплывы реминисценций о событии, ощущения, что травматическая ситуация возвращается как будто наяву (в виде иллюзий, галлюцинаций и флешбэков); могут быть повторяющиеся сновидения или кошмары, отражающие травматические переживания;

- 2) избегание действий и ситуаций, напоминающих о травме (фактическое избегание, эмоциональная отстраненность, ограничительное поведение). Пациенты могут сообщать об обеднении эмоциональной жизни, снижении эмоционального резонанса, в том числе и на позитивные события, развившихся постепенно после психотравмы; отмечается потеря увлеченности делами, которые всегда нравились, страдает вовлеченность в межличностные отношения, что может приводить к дополнительной травматизации в случае разводов и увольнений; теряется оптимизм в отношении будущих перспектив;
- 3) чрезмерное физиологическое возбуждение (бессонница, повышенная реакция испуга), гипербигилитет – сверхнастороженность. Соматовегетативные проявления могут выступать в качестве внутренних триггеров, ассоциирующихся с состоянием человека в момент травматического события, и провоцировать симптомы репереживания; неочевидность этих пусковых факторов для пациента усиливает ощущения непредсказуемости, ухудшения состояния и потери контроля над своей психической деятельностью, что необходимо учитывать при планировании терапии; развивается порочный круг – чем больше пациент вовлечен в повышенную бдительность и попытки контролировать ситуацию вокруг себя, тем хуже он себя чувствует.

Эффективным методом терапии первой линии в зависимости от особенностей клинического случая может являться как психо-, так и фармакотерапия. В опубликованном недавно в журнале «Всемирная психиатрия» зонтичном обзоре метаанализов, вышедших в свет с 2014 г., эффективности психотерапии и фармакотерапии, как в прямом сравнении, так и в комбинированном варианте, при психических расстройствах для ПТСР в отличие от других психических нарушений был средний размер эффекта в отношении как психотерапии – когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), так и фармакотерапии. В отношении продолжительности эффекта психотерапия оказалась более эффективной, чем фармакотерапия [68–70].

В лечении пациентов с ПТСР целесообразно использовать комбинацию психо- и фармакотерапии в зависимости от клинической картины и личностных особенностей пациентов. В 2022 г. вышла в свет новая версия клинических рекомендаций рабочей группы Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) по фармакологическому лечению тревожного, обсессивно-компульсивного расстройства и ПТСР, которая стала итогом работы группы экспертов из 22 стран, включая Россию. Критически оценив исследования эффективности использования психотерапии при ПТСР,

несколько методов КПТ были рекомендованы для использования в качестве первой линии терапии. После анализа основных опубликованных за последние 15 лет исследований в качестве препаратов первой линии для терапии были названы антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – пароксетин, сертралин, флуоксетин и антидепрессант двойного действия из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин. Трициклические антидепрессанты амитриптилин и имипрамин были рекомендованы как препараты второй линии с учетом большей распространенности побочных эффектов, риска передозировки и более низкого комплаенса. Во вторую линию терапии был также включен антидепрессант рецепторного действия миртазапин. Антипсихотики рисперидон и кветиапин были выбраны в качестве препаратов третьей линии, они могут быть препаратами выбора в случае ПТСР с психотическими симптомами. Было подчеркнуто, что большинство транквилизаторов были одобрены для лечения так называемых тревожных состояний еще до появления диагностической рубрики ПТСР и рекомендованы для назначения с целью купирования экзacerbации тревоги на начальных этапах терапии, для уменьшения выраженности проявлений симптомов из третьего кластера ПТСР.

Учитывая, что среди нарушений сна при ПТСР достаточно часто встречаются ночные кошмары, основным препаратом в их лечении был рекомендован  $\alpha$ 1-адреноблокатор празозин. При его назначении следует помнить и информировать пациентов о побочных эффектах, связанных с его адренергическим действием.

Для предупреждения рецидивов была рекомендована длительность лечения не менее 1 года. В связи с тем, что на сегодняшний день отсутствуют исследования применения более низких поддерживающих доз, при длительном лечении следует использовать стандартные терапевтические дозы.

Относительно возможной фармакологической профилактики ПТСР кокрейновский анализ говорит о том, что на сегодняшний день нет препаратов, которые могут быть рекомендованы для профилактики ПТСР у лиц как с симптомами психологического дистресса, так и без него после переживания серьезного травматического события [71–75].

В марте 2023 г. были утверждены отечественные клинические рекомендации по лечению ПТСР. Они были подготовлены с учетом как результатов международных исследований, так и отечественного клинического опыта. Рекомендованный список лекарственных препаратов был дополнен средствами, которые уже много лет активно используются в клинической практике для лечения тревожных расстройств для решения конкретных задач, таких как купирование приступов усиления тревоги, уменьшение выраженности соматовегетативных нарушений, вегетостабилизация, коррекция поведения. Была рекомендована тактика как адьювантной терапии, так и смены препаратов в случае недостаточной эффектив-

ности. В качестве немедикаментозной терапии для лечения ПТСР были включены транснагнитная стимуляция (ТМС) и биологическая обратная связь (БОС).

Производные бензодиазепина относятся к наиболее известным транквилизаторам, которые часто используются в качестве препаратов сравнения в исследованиях по оценке эффективности противотревожных средств. В профессиональной среде активно обсуждается вопрос о тактике выбора анксиолитиков при лечении связанных со стрессом расстройств. Неоднократно предпринимались попытки использовать бензодиазепины в качестве средств профилактики развития ПТСР, но эти испытания не получили доказательных результатов. Сегодня считается, что, уменьшая проявления симптомов, связанных с повышенной возбудимостью, они могут усиливать симптомы избегания, тем самым негативно влияя на динамику ПТСР и социальную адаптацию. Негативное влияние на когнитивное функционирование и интеграция травматического опыта могут снижать эффективность проводимой психотерапии.

В систематическом обзоре и метаанализе, посвященных бензодиазепинам, было отмечено их возможное парадоксальное действие, которое может быть неблагоприятным для пациентов с ПТСР, которые уже испытывают повышенную раздражительность, беспокойство и поведенческие проблемы. Факторами риска развития таких реакций при ПТСР являются злоупотребление психоактивными веществами, особенно алкоголем, черепно-мозговые травмы, коморбидные и другие тревожные расстройства, импульсивность и проблемы с контролем агрессии в анамнезе. Авторы обзора отмечают, что именно этим пациентам с ПТСР чаще всего и прописывают бензодиазепины [76].

Российские клинические рекомендации, отмечая неоспоримые положительные качества бензодиазепинов, такие как быстрое купирование тревоги, вегетостабилизирующее действие, широкое терапевтическое окно, обращают внимание на необходимость использовать их коротким курсом из-за риска развития зависимости и привыкания. В качестве основных нежелательных эффектов были выделены седация, головокружение, поведенческая токсичность, нарушения концентрации внимания и запоминания, риск формирования зависимости, толерантности к препаратам, выраженный синдром отмены, проявляющийся ухудшением состояния и усилением тревоги после прекращения приема. Отдельно подчеркивается необходимость тщательного сбора наркологического анамнеза, так как в случае выявления факта зависимости или злоупотребления поверхностно-активными веществами препаратами выбора становятся небензодиазепиновые анксиолитики.

В качестве такой альтернативы анксиолитикам бензодиазепинового ряда может выступать этифоксин (150–200 мг/сут) для устранения тревоги, страха, внутреннего напряжения, раздражительности. Он продемонстрировал свою эффективность в лечении связанных со стрессом расстройств адаптации как в нашей стране, так и за рубежом. Обычно средняя доза этифоксина

составляет 150 мг/сут, курс приема может быть от нескольких дней до нескольких недель, обычно составляет не более 3 мес. Препарат может быть использован в сочетании с психотерапией, такая длительность приема позволяет достичь стабилизации состояния, обучить пациента навыкам эмоциональной регуляции и провести экспозицию. Самым распространенным побочным эффектом препарата является сонливость на начальном этапе терапии. Его фармакологическое действие осуществляется за счет взаимодействия с субъединицами  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  ГАМК-рецептора, таким образом, он усиливает ГАМК-эргическую нейротрансмиссию в результате аллостерического взаимодействия с ГАМК-рецепторами. Такой селективный эффект позволяет избегать типичных для бензодиазепинов побочных реакций. Дополнительно этифоксин усиливает биосинтез нейростероидов, также модулирующих активность ГАМК-рецепторов, активируя белок-транслокатор TSPO (также известный как периферический рецептор бензодиазепинов – PBR). Белок TSPO поддерживает транспорт холестерина в митохондрии для его преобразования в прегненолон и другие нейростероиды. Если высокоселективное модулирование активности ГАМК-рецепторов обеспечивает эффективное снижение тревоги, реакций вздрагивания, гипервигилитета и внутреннего напряжения, что может также опосредовано уменьшать выраженность нарушений сна, то стимулирование этифоксином метаболизма нейростероидов посредством активации белка-транспортера TSPO является важным механизмом реализации его анксиолитического, анальгетического и нейротрофического действия. Этифоксин стимулирует рост нейритов за счет увеличения экспрессии мРНК (матричной) и белка фактора роста глии GDNF. Хемореактивное моделирование молекулы этифоксина продемонстрировало, что уменьшение нежелательных реакций определяется меньшей по сравнению с бензодиазепинами степенью взаимодействия молекулы этифоксина с серотониновыми, ацетилхолиновыми, адренергическими и другими рецепторами нейромедиаторов. Дополнительно оно продемонстрировало, что этифоксин также способен оказывать противовоспалительное (за счет антигистаминного и антилейкотриенового эффекта), гемодинамическое и противоопухолевое действие. Некоторые нейростероиды, уровень биосинтеза которых существенно повышается под влиянием этифоксина, являются эндогенными анальгетиками. Воздействие этифоксина на поясничный отдел спинного мозга снижало возбудимость ноцицептивных нейронов. Этифоксин-индуцированная анальгезия сопровождалась снижением активации микроглии и уровня провоспалительных медиаторов. Нейротрофическое и нейропротекторное действие этифоксина может быть опосредовано TSPO. К нежелательным эффектам этифоксина относятся: сонливость, появляющаяся в первые дни приема препарата и проходящая самостоятельно в процессе лечения, аллергические кожные реакции, реакции гиперчувствительности, гепатит, маточные кровотечения. Частота нежелательных реакций относится к категориям редко

и очень редко. Кроме того, этифоксин не взаимодействует с кортикотропин-релизинг-факторами, тем самым минимально вмешиваясь в метаболизм глюкокортикоидов. У этифоксина нет избыточной седации и влияния на память, свойственных бензодиазепинам, при этом в сравнительных исследованиях с ними он продемонстрировал свою высокую эффективность [77–89].

Препарат может быть средством выбора для пациентов, склонных к злоупотреблению алкоголем. Возможно его использование в комбинированной терапии с другими средствами [90].

В качестве методов с наибольшей доказательной базой оценки эффективности при ПТСР признается когнитивно-поведенческая психотерапия, сфокусированная на травме (ТФ-КПТ), в том числе ее отдельные варианты, такие как когнитивная психотерапия, психотерапия, направленная на когнитивный процессинг (переработку травмы), КПТ с пролонгированной экспозицией, нарративная экспозиционная психотерапия, а также десенсибилизация и переработка психической травмы движениями глаз. ТФ-КПТ состоит из трех основных этапов: стабилизации, переработки (когнитивный процессинг и нарратив) интеграции и консолидации с общим количеством сессий 15–18, равномерно разделенных между 3 блоками. Среди мишеней ТФ-КПТ выделяют аффективные/эмоциональные, когнитивные, поведенческие, биологические.

Важными составляющими психотерапевтического лечения являются:

- психообразование, обучение навыкам совладания с симптомами и эффективной саморегуляции;
- информирование пациента о типичном ответе человека на травматизацию и ассоциативные триггеры, связанные с травмой, лежит в основе психообразования;
- выявление персонализированного травматического опыта пациента, его нормализация с дистанцированием от оценок, связанных с потерей контроля над собственной психической деятельностью;
- составление перечня внешних и внутренних, связанных с сенсорными переживаниями триггеров симптомов ПТСР;
- формирование представлений о заболевании как о временном явлении и надежды на выздоровление.

Психообразование должно проводиться персонализированно с учетом интеллектуальных, интроспективных и культуральных особенностей пациента, уровня alexitimии. Пациенту следует помочь идентифицировать потенциальные факторы, активирующие воспоминания о травме (люди, ситуации, места, запахи, телесные ощущения), которые запускают каскад психологических, физических и нейробиологических реакций, сходных с первичным ответом на психотравмирующее воздействие.

Обучение стратегиям совладания с симптомами – это прежде всего тренинг навыков релаксации. Релаксационные упражнения могут помочь пациентам снизить интенсивность симптомов чрезмерного возбуждения и осуществить перенастройку функционирования амигдаларного комплекса и гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой оси, отвечающих за ответ на стрессовое воздействие. Техники подбираются индивидуально, к наиболее популярным относятся прогрессивная мышечная релаксация, йога с дыхательным комплексом и визуализация. Основным является их регулярное применение. Навыки аффективной регуляции – наиболее распространенные приемы, включают фокусировку на «здесь и сейчас», поиск социальной поддержки, проблемно-решающий копинг, техники позитивного отвлечения внимания (использование юмора, помощь другим, оценка в перспективе, чтение, прогулка) а также стратегии управления гневом. Пациента поощряют сформировать свой персонализированный набор инструментов, который будет эффективен лично для него для модуляции аффекта при актуализации травматических воспоминаний. Следует помнить о том, что для освоения навыков пациентам может потребоваться время.

Десенсибилизации и переработки движениями глаз – метод конфронтации с травматическим опытом с применением направленной билатеральной стимуляции (посредством ритмичных движений глазами) с одновременным образным представлением травматического события. Движения глаз и другие формы стимуляции двойного фокуса внимания обеспечивают одновременную десенсибилизацию и когнитивное реструктурирование, а также интеграцию травматических воспоминаний и уменьшение выраженности симптомов ПТСР. Автор метода Ф. Шапиро считает, что эмоциональная травма может нарушить работу системы переработки информации, поэтому она сохраняется в форме, обусловленной травматическим переживанием, и способствует формированию симптомов репереживания и посттравматического синдрома. Движения глаз, используемые при десенсибилизации и переработке психической травмы движениями глаз, активируют информационно-перерабатывающую систему и восстанавливают ее равновесие. Повторяющееся перенаправление внимания за счет использования движений глазами формирует нейробиологическое состояние, схожее с REM-фазой (rapid eye movement) сна. В этом состоянии травматические и эмоционально насыщенные воспоминания могут быть переработаны в более обыденные и менее эмоционально насыщенные воспоминания. Результатом интеграции является снижение интенсивности определяемых гиппокампом эпизодических воспоминаний, ассоциированных с негативными эмоциями и генерируемых в миндалине головного мозга [91–93].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мужчина, 28 лет, обратился с жалобами на чувство страха, выраженную тревогу, настороженность, внутреннее напряжение, спонтанные наплывы воспоминаний о нахождении в зоне землетрясения, повышенную настороженность, частые вздрагивания. Состояние ухудшается даже при незначительной вибрации, был вынужден переехать, когда соседи начали делать ремонт. Периодически возникают ощущение невесомости, поте-

ри рассудка, головокружение, сердцебиение, пульсация сосудов, нарушения сна, трудности с засыпанием, боязнь повторения кошмарных сновидений со сценами гибели людей, поверхностный прерывистый сон, снижение работоспособности, трудности сосредоточения, чувство отстраненности, утраты прежних интересов.

**Анамнез заболевания.** Описанные жалобы развились постепенно, около 1,5 мес. назад, после того как в качестве журналиста побывал в районе землетрясения. В поездку отправился спонтанно после ссоры с отцом, оказался совершенно неподготовленным к виду покаленных и умерших людей, сам оказался в зоне сейсмической активности. После возвращения пытался справиться с симптомами самостоятельно, употребляя алкоголь, испугался, что станет как отец, обратился к врачу.

**Анамнез жизни.** Наследственность отягощена алкоголизмом отца. Родился в полной семье, рост и развитие по возрасту, без особенностей. По характеру тревожный, инфантильный, демонстративный, считает, что его талант недооценивают, надеялся, что репортаж о землетрясении принесет ему славу, поскольку это активно обсуждалось в СМИ. С женщинами отношения не складываются, легко знакомится, но быстро расстается, считая, что партнерши слишком многого от него требуют и не способны оценить его по достоинству. Проживает с родителями, отношения в семье конфликтные.

**Психический статус.** Сознание ясное. Ориентирован в месте, времени, собственной личности верно. Без бреда, галлюцинаций, отмечаются наплывы произвольных ярких диссоциативных картин, в которых отражается репереживание нахождения в зоне землетрясения. Настроение снижено, без выраженного суточного колебания аффекта, говорит о чувстве эмоционального онемения, ангедонии, что ушла прежняя легкость, оптимизм, желание общаться, быть в центре внимания. Внимание рассеянное, трудности в сосредоточении и запоминании, обусловленные тревожным состоянием. Сон с нарушенным засыпанием, страхом отхода ко сну, кошмарными сновидениями, без чувства отдыха утром. Аппетит достаточный. Опасные и суицидные тенденции отрицает.

**Соматически** здоров, неврологических нарушений не выявлено.

**Диагноз:** ПТСР (F43.1).

**Лечение.** Пациенту был назначен сертралин 100 мг 1 р/сут, этифоксин 150 мг в течение 4 нед., сфокусированная на травме КПТ, направленная на психообразование, обучение навыкам эмоциональной регуляции, проработку травматических воспоминаний, поиск новых ориентиров. Через 2 нед. пациент отмечает улучшение самочувствия, снижение тревоги, нормализацию сна, очень помогло понимание особенностей запоминания травматического опыта, перестал пугаться флешбэков, однако отмечается склонность к использованию симптомов с демонстративными целями. Стал более спокойным, ровным, уменьшились вегетативные нарушения, отмечает сохранение тревожной готовности, в триггерных ситуациях симптоматика усиливается, как будто снова переживает нахождение в зоне землетрясения, но может быстрее переключиться



на другое. Побочные реакции и нежелательные явления отсутствуют. При осмотре через 1 мес. считает, что чувствует себя практически здоровым, появились более реалистичные планы, связанные с карьерным ростом, собирается на ответственное собеседование, уточняет, можно ли перед ним дополнительно однократно принять этифоксин, чтобы легче было справиться с волнением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПТСР имеет четко определенный этиологический пусковой фактор – переживание чрезвычайной ситуации универсального катастрофического характера, что открывает новые возможности в исследовании патогене-

неза психических расстройств для понимания соотношения биологических и психосоциальных факторов, механизмов реализации генетических рисков. Высокая коморбидность ПТСР с другими психическими расстройствами может объясняться несовершенством используемых классификаций и быть основой для подготовки новых подходов. Лечение ПТСР является сложной задачей, требующей индивидуальной оценки вклада биопсихосоциальных факторов в каждом клиническом случае и персонализированного подбора терапии.



Поступила / Received 27.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2023

Принята в печать / Accepted 15.03.2023

## Список литературы / References

1. Васильева А.В. Посттравматическое стрессовое расстройство в центре международных исследований: от «солдатского сердца» к МКБ-11. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):72–81. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212210172>.  
Vasileva A.V. Post-traumatic stress disorder in the focus of international research: from soldier heart to ICD-11. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):72–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212210172>.
2. Da Costa J.M. On irritable heart: a clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences. *Am J M Sc*. 1871;(71):2–52. Available at: [https://archive.org/details/paper-doi-10\\_1097\\_0000441-187101000-00001/mode/2up/](https://archive.org/details/paper-doi-10_1097_0000441-187101000-00001/mode/2up/).
3. Котляров С.Н. «Солдатское сердце»: история военных синдромов. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2016;24(2):127–136. <https://doi.org/10.17816/PAVLOV20162127-136>.  
Kotlyarov S.N. "Soldier's heart": the history of war syndromes. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;24(2):127–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOV20162127-136>.
4. Солдаткин В.А. (ред.). *Посттравматическое стрессовое расстройство*. Ростов н/Д.: Ростовский государственный медицинский университет; 2015. 624 с. Режим доступа: <https://nikitenko.kuz-edu.ru/files/nikitenko/Книги/08-11-43-soldatkin.pdf>.  
Soldatkin V.A. (ed.). *Post-traumatic stress disorder*. Rostov-on-Don: Rostov State Medical University; 2015. 624 p. (In Russ.) Available at: <https://nikitenko.kuz-edu.ru/files/nikitenko/Книги/08-11-43-soldatkin.pdf>.
5. Евдокимов В.И., Рыбников В.Ю., Шамрей В.К. *Боевой стресс: наукометрический анализ отечественных публикаций (2005–2017 гг.)*. СПб.: Политехника-принт; 2018. 170 с. Режим доступа: [https://nrcerm.ru/files/book/evdok\\_i\\_dr\\_boevoj\\_stress.pdf](https://nrcerm.ru/files/book/evdok_i_dr_boevoj_stress.pdf).  
Evdokimov V.I., Rybnikov V.Yu., Shamrei V.K. *Combat stress: scientometric analysis of domestic publications (2005–2017)*. St. Petersburg: Politekhika-print; 2018. 170 p. (In Russ.) Available at: [https://nrcerm.ru/files/book/evdok\\_i\\_dr\\_boevoj\\_stress.pdf](https://nrcerm.ru/files/book/evdok_i_dr_boevoj_stress.pdf).
6. Rytwinski N.K., Scur M.D., Feeny N.C., Youngstrom E.A. The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Trauma Stress*. 2013;26(3):299–309. <https://doi.org/10.1002/jts.21814>.
7. Тимошенко П.С. Посттравматическое стрессовое расстройство: новые вызовы современности. В: Виноградов М.А. (ред.). *Личность, семья, общество: вопросы педагогики и психологии: сборник статей по материалам LIX международной научно-практической конференции, Новосибирск, декабрь 2015 г.* Новосибирск: СибАК; 2015. С. 177–181. Режим доступа: [https://sibac.info/sites/default/files/files/2015\\_12\\_14\\_pedagogiy/tix.pdf](https://sibac.info/sites/default/files/files/2015_12_14_pedagogiy/tix.pdf).  
Timoshenko P.S. Posttraumatic stress disorder: new challenges to the present. In: Vasinovich M.A. (ed.). *Personality, family, society: issues of pedagogy and psychology: a collection of articles based on the materials of the LIX international scientific and practical conference, Novosibirsk, December 2015*. Novosibirsk: SibAK; 2015, p. 177–181. (In Russ.) Available at: [https://sibac.info/sites/default/files/files/2015\\_12\\_14\\_pedagogiy/tix.pdf](https://sibac.info/sites/default/files/files/2015_12_14_pedagogiy/tix.pdf).
8. Доровских И.В., Заковряшин А.С., Павлова Т.А. Посттравматическое стрессовое расстройство при боевых травмах: патогенез, клиника и прогноз. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;(3):25–31. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.93.56.003>.
9. Dorovskikh I.V., Zakovryashin A.S., Pavlova T.A. Post-traumatic stress disorder in combat injuries: pathogenesis, clinic and prognosis. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;(3):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.93.56.003>.
10. Williams L.M., Coman J.T., Stetz P.C., Walker N.C., Kozel F.A., George M.S. et al. Identifying response and predictive biomarkers for Transcranial magnetic stimulation outcomes: protocol and rationale for a mechanistic study of functional neuroimaging and behavioral biomarkers in veterans with Pharmacoresistant depression. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-03030-z>.
11. Идрисов К.А. Эпидемиологическое исследование распространенности посттравматических стрессовых расстройств среди взрослого населения Чеченской Республики на различных этапах военной ситуации. *Российский психиатрический журнал*. 2009;(1):57–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12977660>.  
Idrisov K.A. Epidemiological investigation of the prevalence of posttraumatic stress disorders among adult population of the Chechen Republic at various stages of the armed conflict. *Rossiiskij Psihiatricheskij Zhurnal*. 2009;(1):57–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12977660>.
12. Kessler R.C., Sonnega A., Bromet E., Hughes M., Nelson C.B. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(12):1048–1060. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950240066012>.
13. Tolin D.F., Foa E.B. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. *Psychol Bull*. 2006;132(6):959–992. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.6.959>.
14. Резник А.М. Обзор исследований внешних факторов и генетических предпосылок боевого посттравматического стрессового расстройства. *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2022;(4):46–54. [https://doi.org/10.46393/27821714\\_2022\\_4\\_46](https://doi.org/10.46393/27821714_2022_4_46).  
Reznik A.M. Review of studies in external factors and genetic background to combat PTSD. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2022;(4):46–54. (In Russ.) [https://doi.org/10.46393/27821714\\_2022\\_4\\_46](https://doi.org/10.46393/27821714_2022_4_46).
15. Nievergelt C.M., Maihofer A.X., Klengel T., Atkinson E.G., Chen C.Y., Choi K.W. et al. International meta-analysis of PTSD genome-wide association studies identifies sex- and ancestry-specific genetic risk loci. *Nat Commun*. 2019;10(1):4558. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12576-w>.
16. Misganaw B., Guffanti G., Lori A., Abu-Amara D., Flory J.D., Mueller S. et al. Polygenic risk associated with post-traumatic stress disorder onset and severity. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):165. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0497-3>.
17. Мартышев-Поклад А.В., Воронина Т.А. Стресс-лимитирующие системы и нейронная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003;2(4):15–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9284534>.  
Martyushev-Poklad A.V., Voronina T.A. Stress-Limiting systems and neuronal plasticity in the pathogenesis of mental and neurological disorders. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2003;2(4):15–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9284534>.



17. Васильева А.В. Пандемия и адаптационные тревожные расстройства: возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):146. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051146>.
- Vasileva A.V. Pandemic 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>.
18. Weber D.L. Information Processing Bias in Post-traumatic Stress Disorder. *Open Neuroimaging J*. 2008;2:29–51. <https://doi.org/10.2174/1874440000802010029>.
19. Ehlers A., Clark D.M. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther*. 2000;38(4):319–345. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(99\)00123-0](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(99)00123-0).
20. Brewin C.R. A cognitive neuroscience account of post-traumatic stress disorder and its treatment. *Behav Res Ther*. 2001;39(4):373–393. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(00\)00087-5](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(00)00087-5).
21. Horowitz M.J. Post-Traumatic Stress Disorders: Psychosocial Aspects of the Diagnosis. *Int J Ment Health*. 1990;19(1):21–36. <https://doi.org/10.1080/00207411.1990.11449151>.
22. Ефремов И.С., Асадуллин А.Р., Насырова Р.Ф., Ахметова Э.А., Крупицкий Е.М. Алкоголь и нарушения сна. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020;(3):27–34. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-3-27-34>.
- Efremov I.S., Asadullin A.R., Nasyrova R.F., Akhmetova E.A., Krupitsky E.M. Alcohol and sleep disturbances. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2020;(3):27–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-3-27-34>.
23. Lancel M., van Marle H.J.F., Van Veen M.M., van Schagen A.M. Disturbed Sleep in PTSD: Thinking Beyond Nightmares. *Front Psychiatry*. 2021;12:767760. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.767760>.
24. Hyams K.C., Wignall F.S., Roswell R. War syndromes and their evaluation: from the U.S. Civil War to the Persian Gulf War. *Ann Intern Med*. 1996;125(5):398–405. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00007>.
25. Boscarino J.A., Boscarino J.J. Conceptualization of PTSD from the Vietnam War to Current Conflicts and Beyond. *Int J Emerg Ment Health*. 2015;17(3):661–663. <https://doi.org/10.4172/1522-4821.1000278>.
26. Dohrenwend B.P., Turner J.B., Turse N.A., Adams B.G., Koenen K.C., Marshall R. The psychological risks of Vietnam for U.S. veterans: a revisit with new data and methods. *Science*. 2006;313(5789):979–982. <https://doi.org/10.1126/science.1128944>.
27. Elbogen E.B., Wagner H.R., Johnson S.C., Kinneer P., Kang H., Vasterling J.J. et al. Are Iraq and Afghanistan veterans using mental health services? New data from a national random-sample survey. *Psychiatr Serv*. 2013;64(2):134–141. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.004792011>.
28. Schein J., Houle C., Organus A., Cloutier M., Patterson-Lomba O., Wang Y. et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in the United States: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(12):2151–2161. <https://doi.org/10.1080/03007795.2021.1978417>.
29. Magruder K.M., Goldberg J., Forsberg C.W., Friedman M.J., Litz B.T., Vaccarino V. et al. Long-Term Trajectories of PTSD in Vietnam-Era Veterans: The Course and Consequences of PTSD in Twins. *J Trauma Stress*. 2016;29(1):5–16. <https://doi.org/10.1002/jts.22075>.
30. Eisen S.A., Griffith K.H., Xian H., Scherrer J.F., Fischer I.D., Chantarujikapong S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of psychiatric disorders in 8,169 male Vietnam War era veterans. *Mil Med*. 2004;169(11):896–902. <https://doi.org/10.7202/MILMED.169.11.896>.
31. McFall M.E., Mackay P.W., Donovan D.M. Combat-related PTSD and psychosocial adjustment problems among substance abusing veterans. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179(1):33–38. <https://doi.org/10.1097/00005053-199101000-00007>.
32. Васильева А.В., Караваева Т.А., Лукошкина Е.П., Радионов Д.С. Основные подходы к диагностике и терапии посттравматического стрессового расстройства. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022;56(4):107–111. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-107-111>.
- Vasileva A.V., Karavaeva T.A., Lukoshkina E.P., Radionov D.S. Basic approaches to the diagnosis and therapy of post-traumatic stress disorder. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2022;56(4):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-107-111>.
33. Васильева А.В., Караваева Т.А. Посттравматическое стрессовое расстройство. В: Васильева А.В., Караваева Т.А., Незнанов Н.Г. (ред.). *Психотерапия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. С. 496–505.
- Vasileva A.V., Karavaeva T.A. Post-traumatic stress disorder. In: Vasileva A.V., Karavaeva T.A., Neznanov N.G. (eds.). *Psychotherapy*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022, pp. 496–505. (In Russ.)
34. Brewin C.R., Cloitre M., Hyland P., Shevlin M., Maercker A., Bryant R.A. et al. A review of current evidence regarding the ICD-11 proposals for diagnosing PTSD and complex PTSD. *Clin Psychol Rev*. 2017;58:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.09.001>.
35. Cloitre M., Brewin C.R., Bisson J.I., Hyland P., Karatzias T., Lueger-Schuster B. et al. Evidence for the coherence and integrity of the complex PTSD (CPTSD) diagnosis: response to Achterhof et al., (2019) and Ford (2020). *Eur J Psychotraumatol*. 2020;11(1):1739873. <https://doi.org/10.1080/2008198.2020.1739873>.
36. Keeley J.W., Reed G.M., Roberts M.C., Evans S.C., Robles R., Matsumoto C. et al. Disorders specifically associated with stress: A case-controlled field study for ICD-11 mental and behavioural disorders. *Int J Clin Health Psychol*. 2016;16(2):109–127. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2015.09.002>.
37. Parker A.M., Srichaenchai T., Raparla S., Schneck K.W., Bienvenu O.J., Needham D.M. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2015;43(5):1121–1129. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000882>.
38. Paparigopoulos T., Melissaki A., Tzavellas E., Karaiskos D., Ilias I., Kokras N. Increased co-morbidity of depression and post-traumatic stress disorder symptoms and common risk factors in intensive care unit survivors: a two-year follow-up study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(1):25–31. <https://doi.org/10.3109/13651501.2013.855793>.
39. Rattray J., Crocker C., Jones M., Connaghan J. Patients' perceptions of and emotional outcome after intensive care: results from a multicentre study. *Nurs Crit Care*. 2010;15(2):86–93. <https://doi.org/10.1111/j.1478-5153.2010.00387.x>.
40. Murray H., Grey N., Wild J., Warnock-Parkes E., Kerr A., Clark D.M. Cognitive therapy for post-traumatic stress disorder following critical illness and intensive care unit admission. *Cogn Behav Therap*. 2020;13:e13. <https://doi.org/10.1017/s1754470x2000015x>.
41. Cordova M.J., Riba M.B., Spiegel D. Post-traumatic stress disorder and cancer. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):330–338. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30014-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30014-7).
42. Davydov D.S., Gifford J.M., Desai S.V., Needham D.M., Bienvenu O.J. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(5):421–434. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.05.006>.
43. Васильева А.В., Караваева Т.А., Лукошкина Е.П., Вайс Э.Э., Яковлева Ю.А. ПТСР у пациенток с раком молочной железы после оперативного лечения (мастэктомии). Клинико-психологические особенности. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;(4):83–92. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-4-83-92>.
- Vasileva A.V., Karavaeva T.A., Lukoshkina E.P., Vais E.E., Yakovleva Yu.A. Breast cancer related PTSD in patients after surgical treatment (mastectomy). Clinical and psychological issues. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;(4):83–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-4-83-92>.
44. Васильева А.В., Караваева Т.А., Лукошкина Е.П., Карпов А.О. Социально-психологические факторы риска развития посттравматического стрессового расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями прямой кишки, подвергшихся хирургическому лечению с формированием колостомы. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;(2):44–53. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-44-53>.
- Vasileva A.V., Karavaeva T.A., Lukoshkina E.P., Karpov A.O. Socio-psychological risk factors for the development of posttraumatic stress disorder in patients with rectum cancer, who undergone colostomy. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;(2):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-44-53>.
45. Тарабрина Н.В. Посттравматический стресс у больных угрожающими жизни (онкологическими) заболеваниями. *Консультативная психология и психотерапия*. 2014;22(1):40–63. Режим доступа: [https://psyjournals.ru/journals/cpp/archive/2014\\_n1/68421](https://psyjournals.ru/journals/cpp/archive/2014_n1/68421).
- Tarabrina N.V. Post-traumatic stress among cancer patients. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2014;22(1):40–63. (In Russ.) Available at: [https://psyjournals.ru/journals/cpp/archive/2014\\_n1/68421](https://psyjournals.ru/journals/cpp/archive/2014_n1/68421).
46. Duthéil F., Mondillon L., Navel V. PTSD as the second tsunami of the SARS-CoV-2 pandemic. *Psychol Med*. 2021;51(10):1773–1774. <https://doi.org/10.1017/s0033291720001536>.
47. 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>.
- Vasileva A.V. Pandemic 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>.
48. Clemente-Suárez V.J., Martínez-González M.B., Benítez-Agudelo J.C., Navarro-Jiménez E., Beltrán-Velasco A.I., Ruízoto P. et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Mental Disorders. A Critical Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10041. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910041>.

49. Mak I.W., Chu C.M., Pan P.C., Yiu M.G., Ho S.C., Chan V.L. Risk factors for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(6):590–598. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2010.07.007>.
50. Lee S.H., Shin H.S., Park H.Y., Kim J.L., Lee J.J., Lee H. et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. *Psychiatry Investig*. 2019;16(1):59–64. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.10.22.3>.
51. Chang M.C., Park D. Incidence of Post-Traumatic Stress Disorder After Coronavirus Disease. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(4):373. <https://doi.org/10.3390/healthcare8040373>.
52. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8).
53. Nakamura Z.M., Nash R.P., Laughon S.L., Rosenstein D.L. Neuropsychiatric Complications of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Curr Psychiatry Rep*. 2021;23(5):25. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01237-9>.
54. Greenberg N., Rafferty L. Post-traumatic stress disorder in the aftermath of COVID-19 pandemic. *World Psychiatry*. 2021;20(1):53–54. <https://doi.org/10.1002/wps.20838>.
55. O'Hanlon S., Inouye S.K. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age Ageing*. 2020;49(4):497–498. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa094>.
56. 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/jnevro2020120091121>.  
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/jnevro2020120091121>.
57. Stein M.B., McQuaid J.R., Pedrelli P., Lenox R., McCahill M.E. Posttraumatic stress disorder in the primary care medical setting. *Gen Hosp Psychiatry*. 2000;22(4):261–269. [https://doi.org/10.1016/s0163-8343\(00\)00080-3](https://doi.org/10.1016/s0163-8343(00)00080-3).
58. Creamer M., Burgess P., McFarlane A.C. Post-traumatic stress disorder: Findings from the Australian national survey of mental health and well-being. *Psychol Med*. 2001;31(7):1237–1247. <https://doi.org/10.1017/s0033291701004287>.
59. Tyrer P., Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet*. 2006;368(9553):2156–2166. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69865-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69865-6).
60. Price M., Legrand A.C., Brier Z.M.F., Hebert-Dufresne L. The symptoms at the center: Examining the comorbidity of posttraumatic stress disorder, generalized anxiety disorder, and depression with network analysis. *J Psychiatr Res*. 2019;109:52–58. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.016>.
61. Сукиасян С.Г., Солдаткин В.А., Снедков Е.В., Тадевосян М.Я., Косенко В.Г. Боевое посттравматическое стрессовое расстройство: от «синдрома раздраженного сердца» до «психогенно-органического расстройства». Современные подходы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):175–182. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081175>.  
Sukiasyan S.G., Soldatkin V.A., Snedkov E.V., Tadevosyan M.Ya., Kosenko V.G. Combat-related posttraumatic stress disorder: from irritable heart syndrome to psycho-organic disorder. Contemporary approach. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):175–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120081175>.
62. Сукиасян С.Г., Тадевосян М.Я. Роль черепно-мозговой травмы в динамике боевого посттравматического стрессового расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(4):16–24. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/4/031997-7298201443>.  
Sukiasyan S.G., Tadevosyan M.Ya. A role of traumatic brain injury in the dynamics of combat posttraumatic stress disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(4):16–24. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/4/031997-7298201443>.
63. Литвинцев С.В., Снедков Е.В., Резник А.М. *Боевая психическая травма*. М.: Медицина; 2005. 432 с.  
Litvitnev S.V., Snedkov E.V., Reznik A.M. *Combat trauma*. Moscow: Meditsina; 2005. 432 p. (In Russ.)
64. O'Donnell M.L., Creamer M., Pattison P., Atkin C. Psychiatric morbidity following injury. *Am J Psychiatry*. 2004;161(3):507–514. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.507>.
65. Cabib S., Puglisi-Allegra S. Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;128(4):331–342. <https://doi.org/10.1007/s002130050142>.
66. Kearns N.T., Cloutier R.M., Carey C., Contractor A.A., Blumenthal H. Alcohol and Marijuana Polysubstance Use: Comparison of PTSD Symptom Endorsement and Severity Patterns. *Cannabis*. 2019;2(1):39–52. <https://doi.org/10.26828/cannabis.2019.01.004>.
67. Brewin C.R., Rose S., Andrews B., Green J., Tata P., McEvedy C. et al. Brief screening instrument for post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry*. 2002;181(2):158–162. <https://doi.org/10.1017/s0007125000161896>.
68. Van Dis E.A.M., van Veen S.C., Hageraars M.A., Batelaan N.M., Bockting C.L.H., van den Heuvel R.M. et al. Long-term Outcomes of Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety-Related Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(3):265–273. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3986>.
69. Lee D.J., Schnitzlein C.W., Wolf J.P., Vythilingam M., Rasmusson A.M., Hoge C.W. Psychotherapy versus pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analyses to determine first-line treatments. *Depress Anxiety*. 2016;33(9):792–806. <https://doi.org/10.1002/da.22511>.
70. Merz J., Schwarzer G., Gerger H. Comparative Efficacy and Acceptability of Pharmacological, Psychotherapeutic, and Combination Treatments in Adults With Posttraumatic Stress Disorder: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):904–913. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0951>.
71. Bertolini F., Robertson L., Bisson J.I., Meader N., Churchill R., Ostuzzi G. et al. Early pharmacological interventions for universal prevention of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2(2):CD013443. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013443.pub2>.
72. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., Kasper S., Möller H.J., Allgulander C. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):248–312. <https://doi.org/10.1080/15622970802465807>.
73. De Berardis D., Marini S., Serroni N., Iasevoli F., Tomassetti C., de Bartolomeis A. et al. Targeting the noradrenergic system in posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis of prazosin trials. *Curr Drug Targets*. 2015;16(10):1094–1106. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150506114108>.
74. Williams T., Phillips N.J., Stein D.J., Ipser J.C. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD002795. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002795.pub3>.
75. Yan T., Xie Q., Zheng Z., Zou K., Wang L. Different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for posttraumatic stress disorder (PTSD): a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2017;89:125–135. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.021>.
76. Guina J., Rosseter S.R., DeRhodes B.J., Nahhas R.W., Welton R.S. Benzodiazepines for PTSD: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract*. 2015;21(4):281–303. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000091>.
77. Nuss P., Ferreri F., Bourin M. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine: from brain GABA modulation to a whole-body mode of action. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1781–1795. <https://doi.org/10.2147/ndt.s200568>.
78. Stein D. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2015;32(1):57–68. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0176-6>.
79. Servant D., Graziani P.L., Moyse D., Parquet P.J. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etifoxine in a double-blind controlled study. *Encephale*. 1998;24(6):569–574. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9949940/>.
80. Nguyen N., Fakra E., Pradel V., Jouve E., Alquier C., Le Guern M.E. et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(3):139–149. <https://doi.org/10.1002/hup.757>.
81. Торшин И.Ю., Громова О.А., Семенов В.А., Гришина Т.Р. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):106–112. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/657>.  
Torshin I.Yu., Gromova O.A., Semenov V.A., Grishina T.R. Systematic analysis of fundaments and clinical studies of etifoxine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):106–112. (In Russ.) Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/657>.
82. Bouillot C., Bonnefoi F., Liger F., Zimmer L. A microPET comparison of the effects of etifoxine and diazepam on [<sup>11</sup>C]flumazenil uptake in rat brains. *Neurosci Lett*. 2016;612:74–79. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.042>.
83. Choi Y., Kim K. Etifoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain*. 2015;28(1):4–10. <https://doi.org/10.3344/kjp.2015.28.1.4>.
84. Do Rego J.L., Vaudry D., Vaudry H. The nonbenzodiazepine anxiolytic drug etifoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120473>.

85. Verleye M., Heulard I., Gillardin J. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol*. 2009;43(3):197–206. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.02.003>.
86. Dai T., Zhou X., Li Y., He B., Zhu Z., Zheng C. et al. Etifoxine promotes glia-derived neurite outgrowth *in vitro* and *in vivo*. *J Reconstr Microsurg*. 2014;30(6):381–388. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381751>.
87. Girard C., Liu S., Adams D., Lacroix C., Sinéus M., Boucher C. et al. Axonal regeneration and neuroinflammation: roles for the translocator protein 18 kDa. *J Neuroendocrinol*. 2012;24(1):71–81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02215.x>.
88. Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Эффекты этифоксина (хемореактомное моделирование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):44–49. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-44-49>.  
Torshin I.Yu., Gromova O.A., Fedotova L.E., Gromov A.N. Effects of etifoxine: Chemoreactome simulation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-44-49>.
89. Aouad M., Petit-Demoulière N., Goumon Y., Poisbeau P. Etifoxine stimulates allopregnanolone synthesis in the spinal cord to produce analgesia in experimental mononeuropathy. *Eur J Pain*. 2014;18(2):258–268. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00367.x>.
90. Караваева Т.А., Васильева А.В., Идрисов К.А., Ковлен Д.В., Незнанов Н.Г., Пономаренко Г.Н. и др. *Посттравматическое стрессовое расстройство: клинические рекомендации*. М.; 2023. 200 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/753\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/753_1).  
Karavaeva T.A., Vasilyeva A.V., Idrisov K.A., Kovlen D.V., Neznanov N.G., Ponomarenko G.N. et al. *Post-traumatic stress disorder: clinical guidelines*. Moscow; 2023. 200 p. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/753\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/753_1).
91. Lee C., Gavriel H., Drummond P., Richards J., Greenwald R. Treatment of PTSD: stress inoculation training with prolonged exposure compared to EMDR. *J Clin Psychol*. 2002;58(9):1071–1089. <https://doi.org/10.1002/jclp.10039>.
92. Devilly G.J., Spence S.H. The relative efficacy and treatment distress of EMDR and a cognitive-behavior trauma treatment protocol in the amelioration of posttraumatic stress disorder. *J Anxiety Disord*. 1999;13(1-2):131–157. [https://doi.org/10.1016/s0887-6185\(98\)00044-9](https://doi.org/10.1016/s0887-6185(98)00044-9).
93. Taylor S., Thordarson D.S., Maxfield L., Fedoroff I.C., Lovell K., Ogradniczuk J. Comparative efficacy, speed, and adverse effects of three PTSD treatments: exposure therapy, EMDR, and relaxation training. *J Consult Clin Psychol*. 2003;71(2):330–338. <https://doi.org/10.1037/0022-006x.71.2.330>.

### 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. 41; SPIN-код: 2406-9046; [annavdoc@yahoo.com](mailto:annavdoc@yahoo.com)

### Information about the author:

**Anna V. Vasileva**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the International Department, Chief Researcher of the Department for the Treatment of Borderline Mental Disorders and Psychotherapy, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia; Professor of the Department of Psychotherapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; [annavdoc@yahoo.com](mailto:annavdoc@yahoo.com)

# Тревожные расстройства в общей медицинской практике – клиническая картина, диагностика, оптимизированные подходы к терапии

Д.С. Петелин<sup>1</sup>✉, petelinhome1@yandex.ru, О.Ю. Сорокина<sup>1</sup>, Д.В. Трошина<sup>1</sup>, Ю.А. Сигиневич<sup>1</sup>, С.М. Ефимочкина<sup>1</sup>, Б.А. Волель<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34

## Резюме

Тревожные расстройства широко распространены в популяции и в общей медицинской практике и оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни и функционирование пациентов. В настоящее время накапливаются предпосылки для диагностики и терапии тревожных расстройств вне рамок психиатрической сети – силами терапевтов, врачей общей практики и других врачей непсихиатрического профиля. Дан обзор наиболее существенных факторов, способствующих более широкой диагностике и терапии тревожных расстройств в общей медицинской практике. В настоящем обзоре представлены современные представления о патогенезе тревожных расстройств, аргументированно обосновано современное представление об их мультифакторной природе, вкладе генетических и эпигенетических, психологических и социальных факторов, изложены основанные на нейровизуализационных исследованиях концепции нейробиологической основы патологической тревоги. Изложена информация об общих проявлениях тревожных расстройств, основных кластерах тревоги, систематике тревожных расстройств согласно МКБ-10. Даны современные представления о диагностике тревожных расстройств с использованием как шкал, так и клинического подхода, представлен детальный обзор доступных в настоящее время валидизированных для клинической практики диагностических шкал. Также представлены основные подходы к ведению клинической беседы, даны рекомендации по наиболее удачному сбору информации о клиническом состоянии пациентов. В завершении обзора дана информация о существующих подходах к психофармакотерапии и психотерапии тревожных расстройств. С учетом фармакологических и клинических исследований аргументировано место препаратов тофизолам (атипичный аллостерический модулятор рецепторов ГАМК) и буспирон (парциальный агонист серотониновых рецепторов 1A) в терапии тревожных расстройств в общей медицинской практике.

**Ключевые слова:** тревога, психосоматика, психофармакотерапия, СИОЗС, тофизолам, буспирон

**Для цитирования:** Петелин Д.С., Сорокина О.Ю., Трошина Д.В., Сигиневич Ю.А., Ефимочкина С.М., Волель Б.А. Тревожные расстройства в общей медицинской практике – клиническая картина, диагностика, оптимизированные подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2023;17(3):110–118. <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Anxiety disorders in general medical practice – clinical picture, diagnosis, optimized approaches to therapy

Dmitry S. Petelin<sup>1</sup>✉, petelinhome1@yandex.ru, Olga Yu. Sorokina<sup>1</sup>, Daria V. Troshina<sup>1</sup>, Yulia A. Siginevich<sup>1</sup>, Sofia M. Efimochkina<sup>1</sup>, Beatrice A. Volel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Mental Health Research Center; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

## Abstract

Anxiety disorders are widespread in the population and in general medical practice and have a pronounced negative impact on the quality of life and functioning of patients. Currently, the prerequisites for the diagnosis and treatment of anxiety disorders outside the psychiatric network are accumulating - by therapists, general practitioners and other non-psychiatric doctors. A review of the most significant factors contributing to a wider diagnosis and treatment of anxiety disorders in general medical practice is given. This review presents modern ideas about the pathogenesis of anxiety disorders, substantiates the modern idea of their multifactorial nature, the contribution of genetic and epigenetic, psychological and social factors, outlines the concepts of the neurobiological basis of pathological anxiety based on neuroimaging studies. In the future, information is provided on the general manifestations of anxiety disorders, the main clusters of anxiety, the systematics of anxiety disorders according to ICD-10. Modern ideas about the diagnosis of anxiety disorders using both scales and a clinical approach are given, a detailed review of currently available diagnostic scales validated for clinical practice is presented. The main approaches to conducting a clinical conversation are also presented, recommendations are given for the most successful collection of information about the clinical condition of patients. At the end of the review, information is given on existing approaches to psychopharmacotherapy and psychotherapy of anxiety disorders. Taking into account pharmacological and clinical studies, the place of drugs tofisopam (an atypical allosteric modulator of GABA receptors) and buspirone (a partial agonist of serotonin 1A receptors) in the treatment of anxiety disorders in general medical practice has been argued.



**Keywords:** anxiety, psychosomatics, psychopharmacotherapy, SSRI, tophizopam, buspirone

**For citation:** Petelin D.S., Sorokina O.Yu., Troshina D.V., Siginevich Yu.A., Efimochkina S.M., Volel B.A. Anxiety disorders in general medical practice – clinical picture, diagnosis, optimized approaches to therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(3):110–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-053>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, тревожные расстройства представляют собой самую частую форму психической патологии. Так, было убедительно показано, что в течение жизни от тревожного расстройства страдает по меньшей мере одна треть населения земного шара, а в течение 12 мес. тревожное расстройство отмечается у 10% общемировой популяции [1]. В связи с высокой распространенностью и выраженным негативным влиянием на уровень функционирования населения тревожные расстройства представляют собой важную биомедицинскую проблему [2]. При этом в отличие от более тяжелых и менее распространенных психических расстройств (шизофрения, биполярное аффективное расстройство и др.) тревожные расстройства преимущественно накапливаются вне рамок психиатрической сети [3], создавая тем самым предпосылки для их диагностики и терапии врачами непсихиатрического профиля. Так, во многих странах мира в качестве первой линии диагностики и терапии тревожных расстройств выступают терапевты, врачи общей практики и семейные врачи [4]. На территории Российской Федерации такой подход затруднен как в связи с административными особенностями, так и в связи с недостаточной подготовкой в области пограничной психиатрии у врачей непсихиатрического профиля. В первую очередь, ситуация связана с основными положениями закона о психиатрической помощи, согласно которым диагноз психического расстройства устанавливается исключительно психиатром. Однако следует отметить, что для диагностики и терапии тревожных расстройств в общей медицинской практике существует ряд предпосылок, которые заставляют надеяться на изменение текущей ситуации.

Так, помимо упомянутой выше высокой распространенности тревожных расстройств следует сделать акцент на нарастающих тенденциях к деинституализации в психиатрии (перенос помощи пациентам с нетяжелой психической патологией со стационарного на амбулаторное звено) и необходимости борьбы со стигматизацией в психиатрии. В связи с этим, представляется идеальной ситуация, в которой пациенты с тревожными расстройствами могут обращаться за медицинской помощью на равных правах с пациентами, страдающими от гипертонической болезни, бронхиальной астмы и других соматических заболеваний [5]. Кроме того, большое значение имеет высокая коморбидность тревожных расстройств с соматической патологией, в первую очередь у пациентов старшей возрастной категории, что во многих ситу-

ациях создает необходимость ведения таких пациентов профильными врачами соматической направленности [6]. Наконец, в последние несколько лет необходимость терапии тревожных расстройств в общей медицинской сети существенно возросла в связи с пандемией COVID-19, которая привела к существенному росту тревожных расстройств среди населения Земли как в связи с нестабильной экономической и социальной ситуацией, так и в связи с негативным влиянием вируса на центральную нервную систему у переболевших пациентов. В частности, было показано, что и до того широко распространенные тревожные расстройства в ходе пандемии достигли частоты около 20% одновременно [7]. Очевидно, что такая высокая распространенность заведомо превышает любые возможные резервы психиатрической сети любой страны мира.

Настоящий обзор посвящен патогенезу, клинической картине, диагностике и подходам к терапии тревожных расстройств с акцентом на общей медицинской практике. Основной целью написания настоящего обзора является повышение осведомленности врачей непсихиатрического профиля в отношении патологической тревоги, ее проявлений и ведения пациентов.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Согласно современным представлениям, тревожные расстройства представляют собой типичный пример группы полиэтиологических заболеваний, к которым в полной мере применимы положения биопсихосоциальной парадигмы [8]. Стоит отметить, что историческое представление о тревожных расстройствах как о неврозах, т. е. психических расстройствах, формирующихся на фоне внутриличностного или межличностного конфликта, представляется в настоящее время устаревшим, а сам термин «невроз» имеет исключительно историческое значение и отсутствует в современных систематиках и диагностических критериях [9]. В свою очередь, современные исследования подтверждают пропорциональный вклад генетических, нейробиологических, нейроэндокринных, психологических и социальных факторов в формирование тревожных расстройств [10].

Так, в крупных обзорах генетических исследований было показано, что существует целый ряд полиморфизмов, которые существенно повышают риск развития тревожных расстройств. Наиболее часто ассоциация с тревожными расстройствами обнаруживается у полиморфизмов генов, которые в той или иной степени задействованы в обмене нейромедиаторов, например,

гены, кодирующие транспортер серотонина, или ферменты, разлагающие моноамины. При этом ни один из изученных полиморфизмов не демонстрировал полной пенетрантности, что заставляет считать тревожные расстройства комплексным полигенным расстройством [11]. Кроме того, накапливаются данные о существенном вкладе эпигенетических факторов в формирование тревожных расстройств, так, в отношении панического расстройства было показано существенно большее метилирование некоторых участков ДНК по сравнению с группой контроля [12].

Нейробиологические исследования, в том числе выполненные при помощи функциональной МРТ, позволили лучше понять нейрональные механизмы патологической тревоги. Несмотря на отсутствие полноценной модели, в настоящее время можно достаточно достоверно утверждать, что при большинстве тревожных расстройств отмечается гиподисфункция префронтальной и передней поясной коры, которые отвечают за эмоциональную регуляцию. В свою очередь более филогенетически древние структуры (миндалевидное тело и др.), ответственные за аффект страха и тревоги, становятся гиперактивными [13, 14]. Более подробно нейробиология тревожных расстройств была концептуализирована в работах одного из самых авторитетных мировых психофармакологов Стивена Стэла. Согласно его модели, тревожное расстройство формируется вследствие дезадаптивного функционирования двух нейрональных контуров. Первый из них объединяет миндалевидное тело орбитофронтальную кору и переднюю поясную кору – его гиперактивация отвечает преимущественно за острый аффект страха, сопровождающийся вегетативными реакциями. Второй нейрональный контур объединяет таламус, стриатум и дорсолатеральную префронтальную кору – являясь филогенетически более молодым, он отвечает за опасения, направленные в прошлое и будущее. Совместная активация обоих контуров приводит к формированию дезадаптивной тревоги в ситуации, которая сама по себе не несет угрозы жизни, здоровью и социальному благополучию [15].

Кроме того, внимание исследователей привлекают также и нейроэндокринные аспекты формирования тревожных расстройств. В частности, большую роль в формировании тревожных расстройств играет аномальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы – преимущественно по типу гиперактивации. Изменение активности стрессорных гормонов было воспроизведено в исследованиях со всеми основными формами тревожных расстройств – при паническом расстройстве, агорафобии, генерализованном тревожном расстройстве и социофобии [16].

Однако все описанные выше находки не оказывают решающего влияния на формирование клинически очерченных тревожных расстройств – у большинства пациентов заболевание формируется под действием внешних стрессорных факторов, таких как финансовые трудности, проблемы в браке, утрата родственников и близких, факт диагностики тяжелого соматического или неврологического заболевания [8]. Помимо этого, накапливаются данные, что одним из наиболее значимых предикторов формирования тревожных расстройств во взрослом возрасте выступает психическая травма раннего детского возраста – физическое или сексуальное насилие, пренебрежение со стороны родителей и т. д. [17].

Таким образом, тревожные расстройства следует рассматривать как группу болезненных состояний, которые формируются у биологически и психологически уязвимых индивидов под действием социального стресса.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСНОВНЫХ ТИПОВ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Наблюдаемые клинические проявления тревоги крайне многообразны, и существует несколько подходов к их классификации и систематике. Наиболее применимым является деление симптомов тревоги на реализующие в теле (соматическая тревога) и в психической сфере (когнитивная тревога) [18]. Тем не менее с практической точки зрения можно выделить еще один кластер симптомов тревоги – реализующий в поведении, мимике и пара-

- **Таблица 1.** Спектр клинических проявлений тревоги
- **Table 1.** Spectrum of clinical manifestations of anxiety

Наблюдаемые внешне проявления тревоги	Когнитивная тревога	Соматическая тревога
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ускоренная речь и моторика</li> <li>• Вздрагивание в ответ на неожиданные звуки</li> <li>• Неусидчивость</li> <li>• Усиление мелкой моторики</li> <li>• Растерянность</li> <li>• Избирательное внимание к негативной информации</li> <li>• Склонность переспрашивать по несколько раз волнующие вопросы</li> <li>• Раздражительность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чувство внутреннего напряжения</li> <li>• Страх за будущее</li> <li>• Ощущение, что может произойти нечто ужасное</li> <li>• Непереносимость неопределенности</li> <li>• Страх потери контроля за своими действиями</li> <li>• Страх смерти</li> <li>• Чувство нереальности окружающего мира</li> <li>• Трудности засыпания из-за наплыва тревожных мыслей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одышка</li> <li>• Чувство перебоев в работе сердца, ускорение ЧСС</li> <li>• Тошнота</li> <li>• Болезненность или дискомфорт в грудной клетке или животе</li> <li>• Учащенная дефекация или мочеиспускание</li> <li>• Мышечное напряжение и болевые синдромы</li> <li>• Потливость</li> <li>• Приливы жара</li> <li>• Головокружение</li> <li>• Кожный зуд</li> <li>• Сухость во рту</li> <li>• Чувство кома в горле</li> <li>• Парестезии</li> </ul>

мимике (объективно наблюдаемая тревога) [19]. Спектр клинических проявлений тревоги с учетом выше озвученного деления представлен в *табл. 1*.

Следует учитывать, что большинство пациентов с тревожными расстройствами в общей медицинской практике будут обращаться за медицинской помощью в связи с соматическими проявлениями тревоги. Так, в одном из исследований было показано, что 90% всех первичных диагнозов генерализованного тревожного расстройства устанавливается у пациентов, которые обратились за медицинской помощью по поводу одного или нескольких телесных симптомов [20]. Считается, что соматические проявления тревоги формируются вследствие сочетания двух механизмов. Во-первых, многие симптомы тревоги, такие как учащенное сердцебиение и дыхание, сухость во рту, потливость и мышечное напряжение, отражают активацию симпатической нервной системы. Во-вторых, появление клинически значимой тревоги ассоциировано с повышением внимания к любым телесным ощущениям, что приведет к формированию гастроинтестинального дискомфорта, кожного зуда и других симптомов [21].

Когнитивные симптомы тревоги также достаточно многообразны и представляют собой по существу патологически стойкие и дезадаптивные когнитивные установки, касающиеся реагирования на потенциальные угрозы [22]. Исследования в области когнитивной психологии позволили идентифицировать основные когнитивные особенности, свойственные пациентам с патологической тревожностью. Наибольшее значение имеют 3 когнитивные особенности [23]:

■ Руминативное мышление – неспособность переключить внимание и отвлечься от тревожных мыслей, буквально «пережевывание» тревожных мыслей.

■ Нетерпимость к неопределенности – стремление в любой ситуации получать как можно более подробную информацию, выраженное усиление тревоги при незнании даже незначимой информации.

■ Катастрофизация – систематическая склонность к тому, чтобы в неопределенной ситуации трактовать ее в отрицательную сторону, рассматривать минимальные признаки негативного события как безусловное доказательство.

У большинства пациентов с тревожными расстройствами в общей медицинской практике будут отмечаться как соматические, так и когнитивные симптомы, причем они будут образовывать тенденцию к формированию порочного круга. Так, наличие когнитивной тревоги приводит к повышенному вниманию к телесным симптомам, повышенной рефлексии в отношении интернальных ощущений, которые в свою очередь выступают в качестве безусловного доказательства правильности имеющихся когнитивных установок [21]. Например, пациент со страхом за здоровье может быть фиксирован на ощущения в области сердца и будет обостренно ощущать клинически незначимые экстрасистолы, которые в свою очередь будут выступать для пациента доказательством правильности имеющихся опасений по поводу возможной смерти от аритмии.

В действующей в настоящее время Международной классификации болезней 10 пересмотра выделяются следующие формы тревожных расстройств: паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, смешанное тревожное и депрессивное расстройство, агорафобия, социальные фобии и специфические фобии. Краткая характеристика каждого из этих расстройств представлена в *табл. 2*.

Однако, помимо основных форм тревожных расстройств, в клинической практике также приходится иметь

● **Таблица 2.** Основные клинические проявления тревожных расстройств по МКБ-10

● **Table 2.** Main clinical manifestations of anxiety disorders according to ICD-10

Расстройство	Клиническая характеристика
Паническое расстройство	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дискретные эпизоды выраженной тревоги</li> <li>Вне приступов паники клинически значимой тревоги не отмечается</li> <li>Приступы паники формируются спонтанно</li> <li>Длительность приступов – от нескольких минут до часа</li> </ul>
Генерализованное тревожное расстройство	<ul style="list-style-type: none"> <li>Выраженное чувство страха и беспокойства, которое беспокоит пациента длительно</li> <li>Типично волнообразное изменение выраженности тревоги практически без светлых промежутков</li> <li>Длительность – от 6 месяцев</li> </ul>
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	<ul style="list-style-type: none"> <li>У пациента отмечаются субклинически выраженные симптомы как депрессии, так и тревоги</li> <li>Выраженность симптомов как депрессии, так и тревоги недостаточна, чтобы поставить диагноз другого тревожного расстройства и/или депрессивного эпизода</li> </ul>
Агорафобия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стойкий и выраженный страх нахождения в определенном месте или ситуации, например в метро, переполненном автобусе, лифте и т. д.</li> <li>Может сопровождаться приступами паники, которые развиваются только при нахождении в месте или ситуации, которая вызывает страх</li> </ul>
Социальные фобии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Страх выполнения определенных действий или нахождения в ситуации, которая связана с наблюдением со стороны окружающих</li> <li>Чаще всего включает страх публичных выступлений, работы под наблюдением, приема пищи, посещения общественных туалетов</li> <li>Характерно наличие избегающего поведения</li> </ul>
Специфические фобии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Страх перед определенным предметом или ситуацией, которые не могут быть отнесены к агорафобии или социальным фобиям, например страх пауков, собак или забора крови</li> </ul>

дело с атипичными, субсиндромальными или кратковременными проявлениями тревоги. В МКБ-10 они преимущественно концептуализируются в группе так называемых расстройств адаптации, при которых определенные симптомы (в том числе тревожные) могут возникать в ответ на изменение жизненной ситуации и протекают относительно кратковременно. К наиболее характерным примерам ситуаций, вызывающих нарушение адаптации с преобладанием тревоги, относят потерю работы, миграцию, вынужденную самоизоляцию по время пандемии, установление диагноза тяжелого заболевания [19, 24]. В последнем случае применим традиционный термин отечественной клинической психиатрии – нозогенная реакция [25]. Несмотря на то что по самому своему определению расстройства адаптации имеют преходящий характер, они могут сопровождаться достаточно выраженными симптомами, которые будут способствовать значимому снижению функционирования у пациентов и доставлять им выраженный дискомфорт. Пандемия COVID-19 выступила в качестве причины существенного роста расстройств адаптации и позволила убедиться в том, что даже тревогу, не отвечающую критериям диагностики основных тревожных расстройств, следует диагностировать и лечить [26].

## ДИАГНОСТИКА ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Диагностика тревожных расстройств осуществляется при помощи клинического и психометрического методов. Клиническая диагностика помимо структурированного расспроса пациента также подразумевает оценку его поведения, мимики и парамимики с целью установления невербальных проявлений тревоги, указанных в *табл. 1*, а также расспрос лиц, которые сопровождают пациента, в первую очередь родственников. Корректно выполненный расспрос пациента позволяет получить всю необходимую информацию для диагностики тревожного расстройства. Существуют следующие рекомендации по ведению клинического интервью:

- Опрашивать пациента и сопровождающих лиц отдельно.
- Использовать в беседе открытые вопросы.
- Спрашивать формальные вопросы неформально.
- Не занимать осуждающей позиции в беседе с больным.
- Уточнить, что интересно пациенту и чем он увлекается.
- Дать возможность пациенту своими словами рассказать о том, что его беспокоит.
- Проявлять уважение к тому, как сам пациент трактует свое состояние.
- Возвращаться к ключевым вопросам (злоупотребление ПАВ, суицидальные мысли) в процессе беседы.
- Использовать результаты диагностических шкал для подтверждения диагноза.

Психометрический подход позволяет стандартизировать и обобщить полученную клиническую информацию, тем самым подтвердив диагноз. Психометрические методики не следует использовать в отрыве от клинического интервью, если речь не идет о скрининговых тестах, которые позволяют заподозрить, но не подтвердить диагноз тревожного расстройства.

К числу основных психометрических инструментов скрининга и диагностики тревожных расстройств относятся следующие<sup>1</sup>:

1. GAD-2 – кратчайший опросник для скрининга тревожных расстройств, состоящий из 2 вопросов. Имеет достаточно высокую чувствительность, однако низкую специфичность, что определяет его использование в качестве первоначального инструмента, идентифицирующего пациентов, подозрительных в отношении наличия тревожных расстройств.
2. HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии. Инструмент, позволяющий быстро скринировать пациентов на предмет наличия как тревоги, так и депрессии (по 7 вопросов на тревогу и депрессию соответственно).
3. Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised – SCL-90-R). Данный опросник позволяет оценивать актуальный психопатологический симптоматический статус у больных с различными нервно-психическими заболеваниями.
4. Шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory – BAI). Это клиническая тестовая методика, предназначенная для скрининга тревоги и оценки степени ее выраженности. Шкала тревоги Бека представляет собой простой, удобный инструмент для предварительной оценки степени выраженности тревожных расстройств у широкого круга лиц.
5. Шкала тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale – HARS). Клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожных расстройств. Шкала тревоги Гамильтона – важный, точный и удобный диагностический инструмент, применяющийся в повседневной практике врачей-специалистов, часто встречающихся с тревожными расстройствами. Шкала тревоги Гамильтона является «золотым стандартом» клинических научных исследований, т. к. позволяет клинически достоверно оценить выраженность тревожных расстройств в широком диапазоне.
6. Шкала тревоги Спилбергеа (State-Trait Anxiety Inventory – STAI). Шкала является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека).

Помимо клинического и психометрического подходов большое значение имеет использование лабораторных и инструментальных методов обследования. Несмотря на отсутствие объективных валидизированных маркеров тревожных расстройств, параклинические методы играют большую роль в исключении соматоневрологической патологии, которая может имитировать наличие тревожной симптоматики [8, 19]. В спектре дифференциального диагноза традиционными упоминаются такие заболевания, как гипертиреоз, феохромоцитома, бронхиальная астма, нарушения ритма сердца и эпилепсия.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации по диагностике и лечению панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства. Проект. М.; 2015. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/2114?view=1&name=проект+клин+рекомендаций+паническое+расстройство+и+ГТР.pdf>.



## ТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Анализ современных клинических рекомендаций, опубликованных как в нашей стране, так и за рубежом указывает на то, что тревожные расстройства эффективно поддаются как психофармакотерапии, так и психотерапии<sup>2</sup> [27; 28]. Кроме того, было убедительно доказано, что комбинирование психофармакотерапии и психотерапии способствует существенно улучшению прогноза у пациентов с основными формами тревожных расстройств [29].

Наиболее изученным и эффективным методом психотерапии при тревожных расстройствах заслуженно считается когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Эффективность была показана как в рандомизированных плацебо-контролируемых, так и в натуралистических, «полевых» исследованиях [30]. Безусловным преимуществом КПТ является собственно нелекарственный характер вмешательства, что позволяет снизить лекарственную нагрузку и лекарственные взаимодействия, особенно в случае полиморбидных пациентов, получающих большое количество медикаментов. Однако КПТ, как и другие формы психотерапии, является более дорогостоящим, чем лекарственная терапия, методом лечения и достаточно затратна в плане времени как для самого пациента, так и для специалиста, который проводит терапию. Кроме того, эффективность КПТ зависит от мотивированности пациента и требует активных усилий с его стороны [31].

Среди существующих в настоящее время лекарственных препаратов первой линией терапии считаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин [32]. Исторически СИОЗС описываются как одна из групп антидепрессантов, однако прогресс нейронаук и клинических исследований за последние десятилетия свидетельствует в пользу наличия у препаратов этого класса выраженного противотревожного действия, которое реализуется вне зависимости от наличия у пациента депрессии [15]. Современные клинические рекомендации подтверждают, что все доступные в настоящее время СИОЗС эффективны при всех основных формах тревожных расстройств<sup>3</sup> [28] и в целом их эффективность сопоставима. Однако некоторые из СИОЗС в отдельных странах могут быть не зарегистрированы по некоторым показаниям. Так, например, сертралин не имеет в некоторых странах в показаниях генерализованного тревожного расстройства, а флувоксамин не зарегистрирован в РФ для терапии тревожных расстройств в целом, вопреки обилию РКИ.

Терапия СИОЗС безопасна у большинства пациентов и достаточно эффективна при условии систематического приема, однако препараты этого класса не лишены недостатков. Важнейшим недостатком применения СИОЗС

при тревожных расстройствах является отсроченное развитие противотревожного эффекта и высокий риск усиления тревоги и инсомнии в первые дни терапии. Подобная ситуация вынуждает практикующих врачей либо комбинировать СИОЗС с препаратами, обладающими немедленным противотревожным действием, либо наращивать дозировку очень медленно, что еще более удлинит развитие терапевтического эффекта. С другой стороны, длительный прием СИОЗС (рекомендованный для достижения стабильной ремиссии у пациентов с тревожным расстройством) ассоциирован с другими побочными эффектами, в числе которых сексуальная дисфункция и так называемая серотонин-индуцированная апатия (чувство безразличия и равнодушия, появляющееся у некоторых пациентов на фоне длительного приема СИОЗС) [33, 34]. Кроме того, отсроченный терапевтический эффект и необходимость длительного приема СИОЗС лимитируют использование этого класса препаратов при транзиторных и субсиндромальных тревожных расстройствах по типу расстройства адаптации.

В связи с описанными выше соображениями, далеко не всех пациентов с тревожными расстройствами следует лечить СИОЗС в монотерапии. При этом в одних ситуациях более целесообразно использовать комбинированные стратегии терапии, а в других использовать доступные фармакологические альтернативы. В этом ключе целесообразно рассмотреть 2 анксиолитических препарата с альтернативным механизмом действия – тофизопам и буспирон.

Тофизопам (Грандаксин®) фармакологически представляет собой атипичный бензодиазепиновый транквилизатор (2,3-бензодизапин, в отличие от классических 1,4 или 1,5 замещенных бензодиазепинов, таких как диазепам или клоназепам) [35]. В связи с особенностями химической структуры тофизопам модулирует активность рецепторов ГАМК иным способом нежели классические бензодиазепиновые транквилизаторы, что клинически соотносится с заметным анксиолитическим эффектом, который не сопровождается седацией, сонливостью, мышечным расслаблением и нарушениями памяти. Кроме того, было показано, что в отличие от классических бензодиазепинов, тофизопам не вызывает зависимости, что позволяет более активно использовать его у пациентов с алкогольной или наркотической зависимостью в анамнезе [36].

Таким образом, речь идет о препарате с ценным терапевтическим профилем, который можно в целом охарактеризовать как дневной транквилизатор. Прием тофизопам оказывает умеренное противотревожное действие, которое развивается быстро и при этом не приводит к развитию когнитивных нарушений, вялости, седации и амнестических расстройств. Еще одним преимуществом является возможность приема тофизопам в течение длительного времени, т. к. толерантность к нему практически не развивается [37]. На территории РФ тофизопам также имеет одно неоспоримое преимущество – выписка на рецептурном бланке 107/у, в отличие от всех классических бензодиазепинов, что закономерным образом повышает доступность препарата для пациентов.

<sup>2</sup> Клинические рекомендации по диагностике и лечению панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства. Проект. М.; 2015. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/2114?view=1&name=проект+клин+рекомендаций+паническое+расстройство+и+ГТР.pdf>.

<sup>3</sup> Клинические рекомендации по диагностике и лечению панического расстройства и генерализованного тревожного расстройства. Проект. М.; 2015. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/2114?view=1&name=проект+клин+рекомендаций+паническое+расстройство+и+ГТР.pdf>.

Основываясь на профиле действия тофизопама, можно сформировать основные клинические ниши, в которых применение данного препарата будет наиболее удачным:

- Терапия расстройств адаптации с преобладанием симптомов тревоги.
- Комбинированное назначение вместе с СИОЗС в первые недели терапии у пациентов, которым противопоказано назначение бензодиазепиновых транквилизаторов или они недоступны.
- Ситуационная или системная терапия тревожных расстройств у лиц пожилого возраста.
- Ситуационная или системная терапия тревожных расстройств у активно работающих людей, которым не нужны седация и снотворное действие.
- Ко-терапия психосоматических заболеваний.

Буспирон (Спитомин®) по механизму действия является парциальным агонистом серотониновых рецепторов 1A и исторически был первым препаратом, редуцирующим тревогу посредством влияния на серотонинергическую систему [38]. Несмотря на то что обсуждаемый препарат был синтезирован задолго до СИОЗС, за счет своего механизма действия буспирон не является устаревшим и имеет важные ниши в клинической практике.

Фармакологический механизм противотревожного действия буспирона в целом аналогичен СИОЗС – важнейшим звеном реализации терапевтического эффекта в обоих случаях будет снижение активности серотониновых рецепторов 1A (десенситизация). В случае СИОЗС десенситизация достигается за счет повышения концентрации серотонина в синаптической щели, а буспирон реализует этот эффект, напрямую связываясь с 1A-рецепторами вместо серотонина [39].

Однако, помимо серотонинергических эффектов, буспирон способен также модулировать дофаминергическую систему. Влияние на обмен дофамина в случае буспирона может быть объяснено двумя механизмами. Во-первых, буспирон также является крайне слабым антагонистом дофаминовых рецепторов второго подтипа и связывается преимущественно с пресинаптическими регуляторными рецепторами<sup>4</sup>. Во-вторых, у буспирона есть активный метаболит – пиримидинилпиперазин, который блокирует альфа-адренорецепторы второго типа, что также приводит к небольшому повышению уровня дофамина [40].

Описанные выше фармакологические свойства находят полное подтверждение в клинических исследованиях. Так, в рандомизированных клинических исследованиях была доказана высокая эффективность буспирона в терапии генерализованного тревожного расстройства. H. Goldberg et al. сравнивали буспирон с диазепамом и плацебо в рамках 4-недельного курса терапии [41]. Было установлено, что при приеме в течение 4 недель буспирон обладал сопоставимой с диазепамом эффективностью (достоверно эффективнее плацебо), при гораздо более благоприятном профиле переносимости –

побочные эффекты на буспироне возникали в среднем в 2 раза реже, чем на терапии диазепамом. В другом исследовании было показано, что буспирон при ГТР обладает эффективностью, сопоставимой с гистаминергическим транквилизатором гидроксизин, однако в 2,5 раза реже вызывает сонливость, что делает его более приемлемым у работающих пациентов [42].

Еще одним интересным свойством, по-видимому, связанным с дофаминергическими эффектами буспирона, является способность этого препарата корректировать сексуальную дисфункцию, развивающуюся на фоне терапии СИОЗС. В исследовании M. Landen et al. сравнивали комбинацию эффективной дозы СИОЗС с плацебо или с буспирон у пациентов, жалующихся на наличие сексуальной дисфункции [43]. Авторы установили, что в течение недели после добавления буспирона к терапии сексуальная дисфункция редуцировалась у 58% пациентов обоих полов, причем у женщин эффект был более выражен, в то время как на плацебо ответило только 30% пациентов.

Наличие продофаминергических эффектов у буспирона обозначает также и тот факт, что этот препарат должен обладать умеренными активизирующими свойствами и корректировать СИОЗС-индуцированную апатию. Однако качественных исследований, направленных на изучение этого эффекта, в доступной литературе выявлено не было.

В случае с буспироном можно также сформировать определенные терапевтические ниши для его применения:

- терапия тревожных расстройств у пациентов, которые не переносят СИОЗС;
- комбинированное назначение вместе с СИОЗС с целью потенциации эффекта;
- комбинированное назначение с СИОЗС у пациентов, обеспокоенных сексуальной функцией;
- комбинированное назначение с СИОЗС у пациентов с серотонин-обусловленной апатией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тревожные расстройства широко распространены в общей медицинской практике и выражено ухудшают функционирование пациентов. Доступный в настоящее время широкий спектр диагностических и лекарственных методик позволяет помочь большинству пациентов с тревожными расстройствами. Несмотря на то что СИОЗС оправданно являются первой линией терапии всех тревожных расстройств, не у всех пациентов применим шаблонный подход. Дифференцированное использование альтернатив СИОЗС и комбинирование СИОЗС с препаратами, обладающими другим механизмом действия, позволяют достичь выдающихся клинических результатов. Атипичный бензодиазепиновый транквилизатор тофизопам и модулятор серотониновых рецепторов буспирон заслуживают широкого применения в терапии тревожных расстройств.



Поступила / Received 15.02.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2023  
Принята в печать / Accepted 09.03.2023

<sup>4</sup> При связывании с ними дофамина происходит торможение высвобождения его новых порций в синаптическую щель. Их блокада, напротив, приводит к облегчению высвобождения дофамина.

## Список литературы / References

- Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of Anxiety Disorders in the 21<sup>st</sup> Century. *Clin Neurosci.* 2022;(17):327–335. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>.
- McKnight P.E., Monfort S.S., Kashdan T.B., Blalock D.V., Calton J.M. Anxiety Symptoms and Functional Impairment: A Systematic Review of the Correlation between the Two Measures. *Clin Psychol Rev.* 2016;(45):115–130. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.005>.
- Love A.S., Love R. Anxiety Disorders in Primary Care Settings. *Nurs Clin North Am.* 2019;54(4):473–493. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.07.002>.
- Manjunatha N., Ram D. Panic Disorder in General Medical Practice—A Narrative Review. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(3):861–869. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_888\\_21](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_888_21).
- Alonso J., Buron A., Bruffaerts R., He Y., Posada-Villa J., Lepine J.P. et al. Association of Perceived Stigma and Mood and Anxiety Disorders: Results from the World Mental Health Surveys. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118(4):305–314. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01241.x>.
- Goldstein-Piekarski A.N., Williams L.M., Humphreys K. A Trans-Diagnostic Review of Anxiety Disorder Comorbidity and the Impact of Multiple Exclusion Criteria on Studying Clinical Outcomes in Anxiety Disorders. *Transl Psychiatry.* 2016;6(6):e847. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.108>.
- Saeed H., Eslami A., Nassif N.T., Simpson A.M., Lal S. Anxiety Linked to COVID-19: A Systematic Review Comparing Anxiety Rates in Different Populations. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):2189. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042189>.
- Craske M.G. *Anxiety Disorders: Psychological Approaches to Theory and Treatment.* Boulder, CO: Westview Press; 1999. 425 p. Available at: <https://psycnet.apa.org/record/1998-06744-000>.
- Willson M. DSM-III and the Transformation of American Psychiatry: A History. *Am J Psychiatry.* 1993;150(3):399–410. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.3.399>.
- The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2020;53(1):3–19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521126/>.
- Meier S.M., Deckert J. Genetics of Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(3):16. <https://doi.org/10.1007/S11920-019-1002-7>.
- Shimada-Sugimoto M., Otowa T., Miyagawa T., Umekage T., Kawamura Y., Bundo M. et al. Epigenome-Wide Association Study of DNA Methylation in Panic Disorder. *Clin Epigenetics.* 2017;9:1–11. <https://doi.org/10.1186/S13148-016-0307-1>.
- De Carvalho M.R., Dias G.P., Cosci F., De-Melo-Neto V.L., Bevilacqua M.C.D.N., Gardino P.F., Nardi A.E. Current Findings of fMRI in Panic Disorder: Contributions for the Fear Neurocircuitry and CBT Effects. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(2):291–303. <https://doi.org/10.1586/ern.09.161>.
- Mochcovitch M.D., Da Rocha Freire R.C., Garcia R.F., Nardi A.E. A Systematic Review of fMRI Studies in Generalized Anxiety Disorder: Evaluating Its Neural and Cognitive Basis. *J Affect Disord.* 2014;167(3):336–342. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.041>.
- Gruenberg A.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Application, Third Edition.* By S. M. Stahl. Cambridge University Press: New York. 2008. *Psychol Med.* 2009;39(3):520–521. <https://doi.org/10.1017/S0033291708005060>.
- Faravelli C., Sauro C.L., Lelli L., Pietrini F., Lazzeretti L., Godini L. et al. The Role of Life Events and HPA Axis in Anxiety Disorders: A Review. *Curr Pharm Des.* 2012;18(35): 5663–5674. <https://doi.org/10.2174/138161212803530907>.
- Kascakova N., Furstova J., Hasto J., Geckova A.M., Tavel P. The Unholy Trinity: Childhood Trauma, Adulthood Anxiety, and Long-Term Pain. *Int J Environ Res Public Heal.* 2020;17(2):414. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020414>.
- Mella N., Vallet F., Beaudoin M., Fagot D., Baeriswyl M., Ballhausen N. et al. Distinct Effects of Cognitive versus Somatic Anxiety on Cognitive Performance in Old Age: The Role of Working Memory Capacity. *Aging Ment Health.* 2020;24(4):604–610. <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1548566>.
- Волель Б.А., Петелин Д.С., Р.Д.В. *Алгоритмы диагностики и терапии психических расстройств в общепсихиатрической практике.* М.: МАИ; 2020. 78 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/psmalgorythm.pdf>.
- Volel B.A., Petelin D.S., R.D.V. *Algorithms for the Diagnosis and Therapy of Mental Disorders in General Medical Practice.* Moscow: MAI; 2020. 78 p. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/psmalgorythm.pdf>.
- Davidson J., Feltner D.E., Dugar A. Management of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care: Identifying the Challenges and Unmet Needs. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(2):PCC.09r00772. <https://doi.org/10.4088/PCC.09r00772blu>.
- Gelenberg A.J. Psychiatric and Somatic Markers of Anxiety: Identification and Pharmacologic Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000;2(2):49–54. <https://doi.org/10.4088/pcc.v02n0204>.
- Yeo G.C., Hong R.Y., Riskind J.H. Looming Cognitive Style and Its Associations with Anxiety and Depression: A Meta-Analysis. *Cognit Ther Res.* 2020;(44):445–467. <https://doi.org/10.1007/S10608-020-10089-1>.
- Волель Б.А., Петелин Д.С., Ахалкин Р.В., Малиютина А.А. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):78–82. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-78-82>.
- Volel B.A., Petelin D.S., Akhapkin R.V., Malyutina A.A. Cognitive impairment in anxiety disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):78–82. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-78-82>.
- Carta M.G., Balestrieri M., Murru A., Hardoy M.C. Adjustment Disorder: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal.* 2009;(5):1–15. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-5-15>.
- Фомичева А.В., Андреев Д.А., Любавская А.А., Симонов А.Н., Волель Б.А. Клинико-психопатологические аспекты нозогенных реакций при хронической сердечной недостаточности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(9):86–94. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209186>.
- Fomicheva A.V., Andreev D.A., Lyubavskaya A.A., Simonov A.N., Volel B.A. Clinical and psychopathological aspects of nosogenic reactions in chronic heart failure. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(9):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209186>.
- Mahat-Shamir M., Pitcho-Prelorntzos S., Kagan M., Kestler-Peleg M., Lavenda O. Adjustment Disorder in the Face of COVID-19 Outbreak: The Impact of Death Anxiety, Media Exposure, Fear of Contagion and Hypochondriasis Symptoms. *Omega.* 2021;302228211034372. <https://doi.org/10.1177/00302228211034372>.
- Kendall T., Cape J., Chan M., Taylor C. Management of Generalised Anxiety Disorder in Adults: Summary of NICE Guidance. *BMJ.* 2011;(342):279–281. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7460>.
- Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S., Costa D.L. da C., Denys D., Dilbaz N. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorders—Version 3. Part I: Anxiety Disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2023;24(2):79–117. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2086295>.
- Strawn J.R., Mills J.A., Suresh V., Peris T.S., Walkup J.T., Croarkin P.E. Combining selective serotonin reuptake inhibitors and cognitive behavioral therapy in youth with depression and anxiety. *J Affect Disord.* 2022;298:292–300. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.047>.
- Otte C. Cognitive Behavioral Therapy in Anxiety Disorders: Current State of the Evidence. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(4):413–421. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.4/cotte>.
- Hofmann S.G., Asnaani A., Vonk I.J.J., Sawyer A.T., Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-Analyses. *Cognit Ther Res.* 2012;36(5):427–440. <https://doi.org/10.1007/S10608-012-9476-1>.
- Murphy S.E., Capitão L.P., Giles S.L.C., Cowen P.J., Stringaris A., Harmer C.J. The Knowns and Unknowns of SSRI Treatment in Young People with Depression and Anxiety: Efficacy, Predictors, and Mechanisms of Action. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(9):824–835. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00154-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00154-1).
- Sansone R.A., Sansone L.A. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edmont).* 2010;7(10):14–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21103140/>.
- Jing E., Straw-Wilson K. Sexual Dysfunction in Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Potential Solutions: A Narrative Literature Review. *Ment Health Clin.* 2016;6(4):191–196. <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.07.191>.
- Petocz L. Pharmacologic Effects of Tofizopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung.* 1993;63(2):79–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100112/>.
- Bond A., Lader M. A Comparison of the Psychotropic Profiles of Tofisopam and Diazepam. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;22(2):137–142. <https://doi.org/10.1007/BF00542458>.
- Klebovich I., Abermann M. Pharmacokinetics and Metabolism of Tofizopam (Grandaxin). *Acta Pharm Hung.* 1993;63(3):83–90. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100113/>.
- Eison A.S., Temple Jr. D.L. Buspirone: review of its pharmacology and current perspectives on its mechanism of action. *Am J Med.* 1986;80(3):1–9. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90325-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90325-6).
- Loane C., Politis M. Buspirone: What Is It All About? *Brain Res.* 2012;1461:111–118. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.04.032>.
- Tunnicliff G. Molecular Basis of Buspirone's Anxiolytic Action. *Pharmacol Toxicol.* 1991;69(3):149–156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1991.tb01289.x>.
- Goldberg H.L., Finnerty R.J. The Comparative Efficacy of Buspirone and Diazepam in the Treatment of Anxiety. *Am J Psychiatry.* 1979;136(9):1184–1187. <https://doi.org/10.1176/ajp.136.9.1184>.
- Lader M., Scotto J.C. A Multicentre Double-Blind Comparison of Hydroxyzine, Buspirone and Placebo in Patients with Generalized Anxiety Disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;139(4):402–406. <https://doi.org/10.1007/s002130050731>.
- Landen M., Eriksson E., Agren H., Fahlen T. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(3):268–271. <https://doi.org/10.1097/00004714-199906000-00012>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Петелин Д.С., Волель Б.А.

Написание текста – Петелин Д.С.

Сбор и обработка материала – Сорокина О.Ю., Трошина Д.В., Ефимочкина С.М.

Обзор литературы – Петелин Д.С., Сорокина О.Ю., Трошина Д.В., Сигиневич Ю.А.

Анализ материала – Петелин Д.С., Сорокина О.Ю., Трошина Д.В., Сигиневич Ю.А.

Редактирование – Ефимочкина С.М.

Утверждение окончательного варианта статьи – Волель Б.А.

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Dmitry S. Petelin, Beatrice A. Volel

Text development – Dmitry S. Petelin

Collection and processing of material – Olga Yu. Sorokina, Daria V. Troshina, Sofia M. Efimochkina

Literature review – Dmitry S. Petelin, Olga Yu. Sorokina, Daria V. Troshina, Yulia A. Siginevich

Material analysis – Dmitry S. Petelin, Olga Yu. Sorokina, Daria V. Troshina, Yulia A. Siginevich

Editing – Sofia M. Efimochkina

Approval of the final version of the article – Beatrice A. Volel

**Информация об авторах:**

**Петелин Дмитрий Сергеевич**, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>; [petelinhome1@yandex.ru](mailto:petelinhome1@yandex.ru)

**Сорокина Ольга Юрьевна**, к.м.н., заведующая психотерапевтическим отделением Университетской клинической больницы №3 Клинического центра, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>; [msolgasorokina@mail.ru](mailto:msolgasorokina@mail.ru)

**Трошина Дарья Викторовна**, к.м.н., специалист по научно-методической работе Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5046-6699>; [dtroshina@mail.ru](mailto:dtroshina@mail.ru)

**Сигиневич Юлия Алексеевна**, врач психиатр-психотерапевт психотерапевтического отделения Университетской клинической больницы №3 Клинического центра, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4676-2719>; [shedlina.yulia@mail.ru](mailto:shedlina.yulia@mail.ru)

**Ефимочкина Софья Михайловна**, резидент СНК «Психиатрия и психосоматическая медицина», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6196-4095>; [efimochkina.sofi@gmail.com](mailto:efimochkina.sofi@gmail.com)

**Волель Беатриса Альбертовна**, д.м.н., директор Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1; ведущий научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, Научный центр психического здоровья; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34; <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>; [beatrice.volel@gmail.com](mailto:beatrice.volel@gmail.com)

**Information about the authors:**

**Dmitry S. Petelin**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Psychiatry and Psychosomatics of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>; [petelinhome1@yandex.ru](mailto:petelinhome1@yandex.ru)

**Olga Yu. Sorokina**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Psychotherapeutic Department of the University Clinical Hospital No. 3 of the Clinical Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>; [msolgasorokina@mail.ru](mailto:msolgasorokina@mail.ru)

**Daria V. Troshina**, Cand. Sci. (Med.), Specialist in Scientific and Methodological Work of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5046-6699>; [dtroshina@mail.ru](mailto:dtroshina@mail.ru)

**Yulia A. Siginevich**, Psychiatrist-psychotherapist of the Psychotherapeutic Department of the University Clinical Hospital No. 3 of the Clinical Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4676-2719>; [shedlina.yulia@mail.ru](mailto:shedlina.yulia@mail.ru)

**Sofia M. Efimochkina**, Resident of the Students Society Club "Psychiatry and Psychosomatic Medicine", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6196-4095>; [efimochkina.sofi@gmail.com](mailto:efimochkina.sofi@gmail.com)

**Beatrice A. Volel**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher of the Department for the Study of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, Mental Health Research Center; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>; [beatrice.volel@gmail.com](mailto:beatrice.volel@gmail.com)



# Возможности применения препаратов мелатонина при расстройствах сна

**Н.А. Горбачев**, <https://orcid.org/0000-0002-3369-5529>, [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

**М.Г. Полуэктов** , <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>, [polouekt@mail.ru](mailto:polouekt@mail.ru)

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

## Резюме

Обсуждается роль в организме и биологическое значение гормона шишковидной железы мелатонина. Представлены данные о влиянии на биологические ритмы у человека и животных, а также на состояние сна в целом. У людей и животных, ведущих дневной образ жизни, мелатонин действует на супрахиазмные ядра гипоталамуса, ослабляя стимулирующий бодрствование сигнал внутренних часов, тем самым способствуя засыпанию. Приводятся результаты клинических исследований применения мелатонина при различных расстройствах сна: нарушениях суточного ритма сна и бодрствования (синдром смены часовых поясов (джетлаг), синдром отставленной фазы сна, нерегулярный цикл), парасомниях (расстройство поведения в быстром сне) и инсомнии. Клинически значимый и статистически достоверный эффект препаратов мелатонина с высоким уровнем доказательности был подтвержден при нарушениях ритма сна и бодрствования, менее выраженный – при парасомниях. Наибольшей степенью доказанности обладают эффекты мелатонина, используемого в качестве лекарственного препарата при синдроме смены часовых поясов. Препарат мелатонина рекомендуется принимать до перелета и в новом месте пребывания в соответствии с временем его вечерней секреции в данном часовом поясе. При синдроме задержки фазы сна начало секреции мелатонина задерживается, отражая общее запаздывание времени внутренних часов организма. Прием препаратов мелатонина приводит к смещению цикла сон–бодрствование на более раннее время. При расстройстве поведения в быстром сне назначение препаратов мелатонина для уменьшения избыточной двигательной активности предпочтительнее, чем бензодиазепинов, поскольку это расстройство проявляется у людей старших возрастных групп, и следует избегать нежелательного эффекта на когнитивные функции. При хронической инсомнии действие мелатонина достоверно превышает эффект плацебо и наиболее выражено у людей старших возрастных групп. Одним из путей увеличения эффективности препаратов мелатонина может стать применение комбинированных препаратов, сочетающих хронобиологический и седативный эффекты.


**Ключевые слова:** сон, бодрствование, циркадный ритм, синдром смены часовых поясов, парасомния, инсомния, мелатонин

**Для цитирования:** Горбачев Н.А., Полуэктов М.Г. Возможности применения препаратов мелатонина при расстройствах сна. *Медицинский совет*. 2023;17(3):120–124. <https://doi.org/10.21518/ms2023-047>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The use of melatonin preparations in sleep disorders

**Nikita A. Gorbachev**, <https://orcid.org/0000-0002-3369-5529>, [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

**Mikhail G. Poluektov** , <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>, [polouekt@mail.ru](mailto:polouekt@mail.ru)

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

## Abstract

The role in the body and the biological significance of the pineal hormone melatonin is discussed. Data are presented on the effect on biological rhythms in humans and animals, as well as on the sleep in general. In diurnal humans and animals, melatonin acts on the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus to dampen the wake-stimulating signal of the internal clock, thereby promoting sleep. Data are presented on the clinical use of melatonin in sleep disorders: Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders (jet lag syndrome, delayed sleep phase syndrome, irregular cycle), parasomnias (Rapid-Eye Movements Sleep Behavior Disorder) and insomnia. A significant effect of melatonin preparations with a high level of evidence was confirmed in Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders, less pronounced in Parasomnias. The effects of melatonin, used as a drug for jet lag, have the greatest degree of evidence. The melatonin preparation is recommended to be taken both before the flight and at the new place of stay in accordance with the time of its evening secretion in this time zone. In delayed sleep phase syndrome, the onset of melatonin secretion is delayed, reflecting a general lag in the body's internal clock. Taking melatonin preparations leads to a shift in the sleep-wake cycle to an earlier time. In REM sleep behavior disorder, melatonin preparations to reduce excessive motor activity are preferred over benzodiazepines, since this disorder manifests itself in people of older age groups, and an undesirable effect on cognitive functions should be avoided. In chronic insomnia, the effect of melatonin significantly exceeds the placebo effect and is most pronounced in people of older age groups.

**Keywords:** sleep, wakefulness, circadian rhythm, jet lag, parasomnia, insomnia, melatonin

**For citation:** Gorbachev N.A., Poluektov M.G. The use of melatonin preparations in sleep disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):120–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-047>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Гормон мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана в шишковидной железе (эпифизе). Главной его функцией является роль гуморального посредника, доносящего информацию до клеток организма от внутренних часов (супрахиазмальных ядер гипоталамуса, СХЯ). Многие структуры организма вырабатывают мелатонин. К ним, например, относятся: сетчатка, костный мозг, тромбоциты, кожа, лимфоциты, железа мигательной перепонки (Гардерова железа), мозжечок, желудочно-кишечный тракт [1, 2]. Однако эта выработка не имеет циклического характера и, по-видимому, обеспечивает мелатонин в качестве антиоксидантного агента «для внутреннего потребления».

Мелатонин выполняет в организме множество физиологических функций. К ним относят:

1. Регуляция циркадианных ритмов (в том числе суточного ритма сон–бодрствование) [2–4].
2. Регуляция температуры тела [1].
3. Снижение возрастного увеличения массы тела [1].
4. Запуск воспаления (выработка ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12), усиление иммунной системы (выработка Т-хелперов). Доказана роль мелатонина в иммунной регуляции, мелатонин оказывает прямое иммуностимулирующее действие у животных и человека [1, 5].
5. Детоксикация от свободных радикалов в центральной нервной системе, желудочно-кишечном тракте [6, 7].
6. Обеспечение нормального развития нервной системы у детей [1, 8–11].
7. Обеспечение нормального развития плода, плаценты, глияльной и нервной тканей, дневных биоритмов и синхронизации «биологических часов» плода [1, 1–14].
8. Регуляция роста костной ткани (рост и дифференцировка остеобластов, стимуляция роста коллагена, замедление резорбции костей путем подавления остеокластов) [15–18].
9. Регуляция углеводного обмена [19, 20].
10. Влияние на биоритмы у животных и людей. Циркадианный паттерн мелатонина оказывает воздействие на репродуктивный ритм через секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) в световое время дня и опосредует сезонные колебания репродукции, четко наблюдаемые у животных (сезонный период гнездования видов), а также у людей [21–23].

Анализ тем публикаций за последние 5 лет показывает интерес к изучению влияния этого гормона на метаболизм [24], для коррекции когнитивного и эндокринного дефицита [25], при нарушениях циркадных ритмов на фоне генетических дефектов [26], к использованию в качестве снотворного [27] и адъюнктивного средства при химиотерапии опухолей [28]. Оценивается эффективность мелатонина для контроля поведения, связанного с зависимостью от наркотических средств, синдрома отмены / рецидивов опиатов, поведенческой сенситивизации, регуляции сна и/или нарушений циркадного ритма, нейропластичности в глубинных областях мозга, связанных с регуляцией вознаграждения и эмоций [29].

## ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА СОН В НОРМЕ

У людей и животных, ведущих дневной образ жизни, мелатонин действует на СХЯ, ослабляя стимулирующий бодрствование сигнал внутренних часов и способствуя засыпанию. Кроме того, он оказывает влияние на сеть пассивного режима работы мозга. Эта сеть активна во время отдыха и образована структурами медиальной префронтальной коры, задней поясной коры, предклинья (*precuneus*), нижней теменной доли, латеральной височной коры и гиппокампа. Предклинье участвует в различных сложных функциях, которые включают воспоминание и память, интеграцию информации, относящуюся к восприятию окружающей среды, сигнальную реактивность, стратегии мысленных образов, эпизодическую память и аффективные реакции на события. Во время глубокого сна связи внутри этой сети уменьшаются. Мелатонин, принимаемый во второй половине дня, ослабляет активацию предклинья, расположенного в ростромедиальной части затылочной коры. Эти эффекты коррелируют с субъективными измерениями усталости. Однако активация этой области мозга снижается одновременно с эндогенным повышением уровня мелатонина, так что введение экзогенного мелатонина в ночное время не оказывает дальнейшего заметного эффекта. Поскольку мелатонин не увеличивает количество глубокого сна, которое считается маркером давления сна, его эффекты, стимулирующие сон, могут быть в основном связаны с циркадным компонентом регулирования сна. Важно отметить, что мелатонин в качестве лекарственного средства не обладает седативным действием: у животных, ведущих ночной образ жизни, увеличение его секреции ассоциируется с периодами бодрствования, а не сна, а у людей снотворные эффекты мелатонина становятся значительными через 2 часа после приема [30].

## МЕЛАТОНИН ПРИ РАССТРОЙСТВАХ СНА

В наибольшей степени доказаны эффекты мелатонина, используемого в качестве лекарственного препарата при *синдроме смены часовых поясов* – это состояние связано с медленной адаптацией циркадных ритмов к смене светового режима на новом месте. К основным его проявлениям относятся бессонница, чрезмерная дневная сонливость, снижение работоспособности, общее недомогание, соматические жалобы на протяжении 1–2 дней после переезда / перелета. Данное состояние связано исключительно со сменой часовых поясов и не может быть обусловлено иными неврологическими, психическими и соматическими заболеваниями.

Оптимальные эффекты в отношении коррекции этого синдрома достигаются при использовании как света (светотерапии), так и мелатонина для усиления фазового сдвига. Исследование, проведенное с участием 474 человек, получавших мелатонин, и 112 человек, получавших плацебо, показало снижение выраженности субъективного ощущения дискомфорта при смене часовых поясов на 50% с очень низкой частотой побочных эффектов. Американская академия медицины сна рекомендует

мелатонин в качестве единственного лекарственного средства, эффективного при синдроме смены часовых поясов. Одна стратегия лечения предполагает вечернюю терапию мелатонином в дозе 2 или 5 мг по прибытии в пункт назначения перед сном в течение 4–5 дней, другая рекомендует комплексную схему, инициирующую терапию мелатонином 5 мг в своем часовом поясе в соответствующем пункте назначения перед сном за 3 дня до поездки и продолжение терапии в течение 3–4 дней в новом часовом поясе [31, 32].

**Синдром задержки фазы сна (СЗФС)** характеризуется смещением времени наступления сна за пределы желаемого или обычного в сторону более позднего. К основным проявлениям этого состояния относятся способность заснуть только в ранние утренние часы (с 2 до 4 часов), длительность такого сна обычно составляет 7–8 ч, пробуждение наступает с 10 до 13 часов. У педиатрических пациентов в сочетании с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) использование мелатонина в дозе до 10 мг (среднее время наблюдения около 4 лет) не было связано с развитием нежелательных явлений. Опрос родителей показал, что 65% участников исследования продолжали использовать лекарство ежедневно. Тем не менее пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, часто с осторожностью относятся к использованию этого препарата из-за опасений, связанных с потенциальными эффектами на процессы роста (доза 10 мг) и репродуктивной функцией / развитием (доза 3 мг). Однако при сравнении скорости полового созревания среди тех, кто принимал мелатонин в препубертатном периоде, с теми, кто его не принимал, значимых различий между группами обнаружено не было [32]. В другом исследовании 116 человек с СЗФС были рандомизированы для оценки эффективности лечения мелатонином по сравнению с плацебо. Нарушение сна, тяжесть инсомнии, а также снижение работоспособности уменьшились после лечения мелатонином (52,8%) по сравнению с плацебо (24,0%). Побочные эффекты были одинаковыми в обеих группах [33]. Другим методом лечения, используемым при СЗФС, является терапия ярким белым светом, проводимая после пробуждения, при этом также возможно назначение и мелатонина вечером в 17 часов [31].

**Синдром нерегулярного ритма сна и бодрствования (СНРСБ)** характеризуется меняющимися по длительности и времени возникновения периодами сна и бодрствования. Чаще всего эти проблемы возникают у пожилых пациентов с деменцией на фоне дегенерации системы внутренних часов. Мелатонин был признан «не показанным» для этой нозологии на основании данных двух исследований [34, 35]. Его использование существенно не улучшало общее время сна. По данным применения 6 мг мелатонина с медленным высвобождением по сравнению с плацебо среднее значение общего времени сна, оцененное с помощью актиграфии, не отличалось между двумя группами. С. Singer et al. исследовали влияние мелатонина, вводимого за 1 час до сна, на общее время сна (ОВС) у пациентов с болезнью Альцгеймера. Пациенты в этом исследовании не имели диагноза СНРСБ, и поэто-

му данные не подходили для включения в настоящий обзор. Тем не менее в соответствии с результатами другого крупного, хорошо спланированного исследования M. Serfaty et al. также не было выявлено увеличения ОВС при любой дозе мелатонина по сравнению с плацебо. R. Riemersma van der Lek et al. опубликовали еще одно потенциально релевантное комбинированное исследование среди пациентов с деменцией, требующих ухода, у которых не упоминалось наличие СНРСБ. В отличие от других исследований, в этом группа, принимавшая только мелатонин (2,5 мг препарата с немедленным высвобождением, вводившаяся примерно за час до сна), продемонстрировала сокращение времени засыпания и повышение ОВС (по данным актиграфии). При этом отмечались побочные эффекты мелатонина на фон настроения и дневную активность [32].

**Расстройство поведения в быстром сне (РПБС).** РПБС – парасомния, преимущественно характеризующаяся отсутствием мышечной атонии в фазе быстрого сна. Для нее характерно сноговорение, размахивание конечностями, что приводит к нанесению травм себе и потенциальным партнерам. Было обнаружено, что секреция мелатонина у пациентов с РПБС задерживается на 2 часа по сравнению с нормой [36]. Вместе с клоназепамом мелатонин считается терапией первой линии при РПБС. Большинство сообщений об улучшении течения РПБС на фоне приема мелатонина были отчетами об отдельных случаях, открытыми испытаниями или данными ретроспективного анализа. Только три представляли собой рандомизированные клинические испытания с уровнем доказательности I и уровнем качества >50%. Одно из них включало короткую серию из 8 пациентов, получавших 3 мг мелатонина на ночь, которые имели значительное улучшение клинических и полисомнографических показателей при РПБС, и два других с участием 30 пациентов, получавших мелатонин пролонгированного действия в дозе 2–6 мг в день, у которых не было улучшения поведения во сне [37]. По сравнению с клоназепамом мелатонин также имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости с ограниченным потенциалом лекарственного взаимодействия, что является важным фактором для пожилых людей с РПБС, получающих более 2 лекарственных препаратов [38].

**Хроническая инсомния** – нарушение, которое характеризуется трудностями инициации сна, его поддержания в течение ночи или раннего утреннего пробуждения, приводящими к нарушению когнитивных функций, усталости и эмоционального состояния днем. В европейских клинических рекомендациях приводятся данные мета-анализов исследований эффективности мелатонина в отношении инсомнии N. Buscemi et al. и E. Ferracioli-Oda et al., которые сообщили, что применение мелатонина сопровождается сокращением времени засыпания. A. Kuriyama et al. в 2014 г. также обнаружили значительное влияние мелатонина на латентность (на фоне лечения мелатонином сон наступал на 7 мин раньше) и качество сна. Авторы рекомендаций пришли к выводу, что мелатонин является безопасным средством для лечения

инсомнии [39]. Группа L. Palagini et al. подготовила публикацию, в которой высказывается экспертное мнение о возможностях применения мелатонина при этом расстройстве. Мелатонин имеет несколько преимуществ перед другими препаратами, которые могут использоваться при нарушениях сна, поскольку антипсихотические или седативные средства могут вызывать побочные эффекты в виде сонливости, снижения концентрации внимания и нарушения памяти на следующий день после приема. Эксперты рекомендуют мелатонин с замедленным высвобождением в дозе 2 мг для лечения инсомнии при нормальном когнитивном статусе и когнитивных нарушениях, а 3–6 мг мелатонина с немедленным высвобождением для лечения нарушений сна только при когнитивных нарушениях. Это должно быть важно также для улучшения других состояний, зависящих от времени суток, таких как синдром «заходящего солнца», ухудшение когнитивных функций, поведенческие расстройства или другие проблемы со сном, такие как РПБС [29].

Одним из мелатонинсодержащих средств, доступных в Российской Федерации, является комплексный препарат СонНорм Дуо (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия). Препарат содержит мелатонин, масло листьев мяты перечной, экстракт травы пустырника. В сравнительном исследовании было продемонстрировано клиническое преимущество препарата СонНорм Дуо у пациентов с инсомнией перед терапией монопрепаратом мелатонина. Изменение качества сна по данным анкетирования при применении указанных препаратов составило 12 и 5,9 балла соответственно. При этом статистически

значимое улучшение в первой группе было достигнуто уже на 2-й неделе лечения и далее усиливалось. Всего во время исследования было зафиксировано 10 нежелательных явлений – по 5 в каждой группе. Большую выраженность эффекта комплексного препарата СонНорм Дуо по сравнению с монопрепаратом мелатонина авторы объясняют синергичным влиянием на сон активных компонентов пустырника и мяты перечной и мелатонина. При этом безопасность этих средств оказалась сопоставимой. Препарат СонНорм Дуо рекомендован к назначению при расстройствах сна, в том числе обусловленных нарушением ритма сон–бодрствование [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической практике препараты мелатонина демонстрируют наибольшую эффективность при расстройствах сна, обусловленных нарушением суточного цикла сон–бодрствование – это синдром смены часовых поясов и синдром задержки фазы сна. При других нарушениях сна хронобиологические свойства мелатонина оказываются не столь действенными для своевременной индукции сна (хроническая инсомния) или подавления избыточной двигательной активности (РПБС). Одним из путей увеличения эффективности препаратов мелатонина может стать применение комбинированных средств, сочетающих хронобиологический и седативный эффекты.

Поступила / Received 14.02.2023  
Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2023  
Принята в печать / Accepted 07.03.2023

## Список литературы / References

1. Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A., Bellissant E., Jaafari N., Fougere C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(3):434–443. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>.
2. Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Maestroni G.J.M., Cardinali D.P., Poeggeler B., Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J*. 2006;273(13):2813–2838. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x>.
3. Pevet P., Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clock network. *J Physiology-Paris*. 2011;105(4–6):170–182. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.07.001>.
4. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int*. 2006;23(1–2):9:21–37. <https://doi.org/10.1080/07420520500464361>.
5. Miller S.C., Pandi-Perumal S.R., Esquifino A.I., Cardinali D.P. The role of melatonin in immunoenhancement: Potential application in cancer. *Int J Exp Pathol*. 2006;87(2):81–87. <https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x>.
6. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Maestroni G.J.M., Esquifino A.I., Hardeland R., Cardinali D.P. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox Res*. 2005;7(4):293–318. <https://doi.org/10.1007/BF03033887>.
7. Hardeland R., Pandi-Perumal S.R. Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: Actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug. *Nutr Metab*. 2005;(2):1–15. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-22>.
8. Guzman-Marín R., Suntsova N., Methippara M., Greiffenstein R., Szymusiak R., McGinty D. Sleep deprivation suppresses neurogenesis in the adult hippocampus of rats. *Eur J Neurosci*. 2005;22(8):2111–2116. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04376.x>.
9. Kong X., Li X., Cai Z., Yang N., Liu Y., Shu J., Pan L., Zuo P. Melatonin regulates the viability and differentiation of rat midbrain neural stem cells. *Cell Mol Neurobiol*. 2008;28(4):569–579. <https://doi.org/10.1007/s10571-007-9212-7>.
10. Moriya T., Horie N., Mitome M., Shinohara K. Melatonin influences the proliferative and differentiative activity of neural stem cells. *J Pineal Res*. 2007;42(4):411–418. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00435.x>.
11. Reiter R.J. Neuroendocrine effects of light. *Int J Biometeorol*. 1991;35(3):169–175. <https://doi.org/10.1007/BF01049063>.
12. Iwasaki S., Nakazawa K., Sakai J., Kometani K., Iwashita M., Yoshimura Y., Maruyama T. Melatonin as a local regulator of human placental function. *J Pineal Res*. 2005;39(3):261–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00244.x>.
13. Kennaway D.J. Melatonin and development: physiology and pharmacology. *Semin Perinatol*. 2000;24(4):258–266. <https://doi.org/10.1053/sper.2000.8594>.
14. Niles L.P., Armstrong K.J., Rincón Castro L.M., Dao C.V., Sharma R., McMillan C.R. et al. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptor with neuronal and glial markers. *BMC Neurosci*. 2004;(5):1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-5-41>.
15. Ladizesky M.G., Cutrera R.A., Boggio V., Somoza J., Centrella J.M., Mautalen C., Cardinali D.P. Effect of melatonin on bone metabolism in ovariectomized rats. *Life Sci*. 2001;70(5):557–565. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01431-X](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01431-X).
16. Roth J.A., Kim B.G., Lin W.L., Cho M.I. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem*. 1999;274(31):22041–22047. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.22041>.
17. Koyama H., Nakade O., Takada Y., Kaku T., Lau K.H. Melatonin at pharmacologic doses increases bone mass by suppressing resorption through downregulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res*. 2002;17(7):1219–1229. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.7.1219>.
18. Nakade O., Koyama H., Arijji H., Yajima A., Kaku T. Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro. *J Pineal Res*. 1999;27(2):106–110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1999.tb00603.x>.



19. Dibner C., Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med.* 2015;277(5):513–527. <https://doi.org/10.1111/joim.12347>.
20. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res.* 2008;44(1):26–40. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00519.x>.
21. Aleandri V., Spina V., Morini A. The pineal gland and reproduction. *Hum Reprod Update.* 1996;2(3):225–235. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.3.225>.
22. Barrell G.K., Thrun L.A., Brown M.E., Viguie C., Karsch F.J. Importance of photoperiodic signal quality to entrainment of the circannual reproductive rhythm of the Ewe. *Biol Reprod.* 2000;63(3):769–774. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.3.769>.
23. Kauppila A., Kivela A., Pakarinen A., Vakkuri O. Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(5):823–828. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-5-823>.
24. Fargason R.E., Fobian A.D., Hablitz L.M., Paul J.R., White B.A., Cropsey K.L., Gamble K.L. Correcting Delayed Circadian Phase with Bright Light Therapy Predicts Improvement in ADHD Symptoms: A Pilot Study. *J Psychiatr Res.* 2017;91:105–110. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.004>.
25. Ferri L., Filardi M., Moresco M., Pizza F., Vandi S., Antelmi E. et al. Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder and Melatonin Secretion Impairment in a Patient with Pineal Cyst. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(11):1355–1357. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6816>.
26. Flynn-Evans E.E., Lockley S.W. A Pre-Screening Questionnaire to Predict Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24HSWD) among the Blind. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(5):703–710. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5800>.
27. Fukuda T., Haraguchi A., Takahashi M., Nakaoka T., Fukazawa M., Okubo J. et al. A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Crossover Trial on the Effect of L-Ornithine Ingestion on the Human Circadian Clock. *Chronobiol Int.* 2018;35(10):1445–1455. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1490315>.
28. Ghaziuddin N., Shamseddeen W., Bertram H., McInnis M., Wilcox H.C., Mitchell P.B. et al. Salivary Melatonin Onset in Youth at Familial Risk for Bipolar Disorder. *Psychiatry Res.* 2019;274:49–57. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.013>.
29. Palagini L., Manni R., Aguglia E., Amore M., Brugnoli R., Bioulac S. et al. International Expert Opinions and Recommendations on the Use of Melatonin in the Treatment of Insomnia and Circadian Sleep Disturbances in Adult Neuropsychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2021;12(1):1–15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.688890>.
30. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3190–3199. <https://doi.org/10.1111/bph.14116>.
31. Steele T.A., Louis E.K., Videnovic A., Auger R.R. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):53–74. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01031-8>.
32. Auger R.R., Burgess H.J., Emens J.S., Deriy L.V., Sherene T.M., Sharkey K.M. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(10):1199–1236. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5100>.
33. Sletten T.L., Magee M., Murray J.M., Gordon C.J., Lovato N., Kennaway D.J. et al. Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. *PLoS Med.* 2018;15(6):1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002587>.
34. Serfaty M., Kennell-Webb S., Warner J., Blizard R., Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(12):1120–1127. <https://doi.org/10.1002/gps.760>.
35. Singer C., Tractenberg R.E., Kaye J., Schafer K., Gamst A., Grundman M. et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep.* 2003;26(7):893–901. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.7.893>.
36. Weissová K., Škrabalová J., Skálová K., Cervená K., Bendová Z., Miletinová E. et al. Circadian rhythms of melatonin and peripheral clock gene expression in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2018;52:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.07.019>.
37. Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E., Agúndez, J.A. Current Treatment Options for REM Sleep Behaviour Disorder. *J Pers Med.* 2021;11(11):1–21. <https://doi.org/10.3390/jpm1111204>.
38. McGrane I.R., Leung J.G., St. Louis E.K., Boeve B.F. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence. *Sleep Medicine.* 2015;16(1):19–26. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.09.011>.
39. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Grosej L.D., 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>.
40. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А., Бородулина И.В., Павлова С.В. Эффективность и безопасность комбинированного препарата СонНорм Duo у пациентов с инсомнией: результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(36):60–65. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/effektivnost\\_i\\_bezopasnost\\_kombinirovannogo\\_preparata\\_sonnorm\\_duo\\_u\\_patsientov\\_s\\_insomniy\\_rezultaty.html?sphrase\\_id=110601](https://umedp.ru/articles/effektivnost_i_bezopasnost_kombinirovannogo_preparata_sonnorm_duo_u_patsientov_s_insomniy_rezultaty.html?sphrase_id=110601).

#### Информация об авторах:

**Горбачев Никита Алексеевич**, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

**Полуэкт Михаил Гурьевич**, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [polouekt@mail.ru](mailto:polouekt@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Nikita A. Gorbachev**, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

**Mikhail G. Poluektov**, Cand. Sci (Med.), Associate Professor, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [polouekt@mail.ru](mailto:polouekt@mail.ru)

# Гликозаминогликан-пептидный комплекс: данные о механизме действия и эффективности при остеоартрите

**Н.В. Чичасова**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**А.М. Ли́ла**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, [sokrat@irramn.ru](mailto:sokrat@irramn.ru)

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Резюме

В статье представлено современное, основанное на уточнении патогенеза заболевания определение остеоартрита (ОА) не как дегенеративного повреждения хряща, а как заболевания, при котором активируются ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Описан подход к выделению разных фенотипов ОА. Представлены различные подходы к тактике фармакологического лечения заболевания. Описаны возможности гликозаминогликан-пептидного комплекса влиять на состояние хондроцитов и ткань хряща при различных экспериментальных моделях индуцированного ОА. В последнем экспериментальном исследовании продемонстрировано позитивное влияние препарата на клинические проявления двух моделей индуцированного ОА, зарегистрировано снижение концентрации С-реактивного белка, интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  при повышении концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10), достоверное снижение в синовиальной жидкости количества лейкоцитов, а также уменьшение патологических изменений в хряще при гистологическом исследовании, что свидетельствует о том, что препарат проявляет свое действие непосредственно в тканях сустава. Клинические исследования подтвердили анальгетическую и противовоспалительную активность гликозаминогликан-пептидного комплекса при ОА, хотя не во всех проведенных в XX в. исследованиях позитивный эффект в отношении суставной боли и функции суставов достоверно был лучше плацебо. Отсутствие в эти годы регламентированных критериев включения в исследования эффективности фармакологических препаратов при ОА, внедрение новых методов оценки боли и функции послужили предпосылкой для проведения исследований эффективности и переносимости гликозаминогликан-пептидного комплекса на современном этапе. Многоцентровые наблюдательные исследования, включившие массивные группы больных ОА различной локализации, подтвердили наличие у препарата анальгетической и противовоспалительной активности, проявляющейся при проведении уже 1-го курса инъекций, показали, что для достижения более выраженного и стабильного эффекта необходимы повторные курсы введения препарата. Представлены данные об увеличении эффекта при комбинированной терапии с диацереином и о возможности добиться эффекта у пациентов с предшествующей недостаточной эффективностью других медленнодействующих симптоматических препаратов.

**Ключевые слова:** остеоартрит, гликозаминогликан-пептидный комплекс, румалон, диацереин, экспериментальный остеоартрит, эффективность

**Для цитирования:** Чичасова Н.В., Ли́ла А.М. Гликозаминогликан-пептидный комплекс: данные о механизме действия и эффективности при остеоартрите. *Медицинский совет*. 2023;17(3):127–135. <https://doi.org/10.21518/ms2023-019>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Glycosaminoglycan-peptide complex: data on the mechanism of action and efficacy in osteoarthritis

**Natalia V. Chichasova**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**Aleksander M. Lila**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, [sokrat@irramn.ru](mailto:sokrat@irramn.ru)

<sup>1</sup> Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

## Abstract

The article presents the modern definition of osteoarthritis (OA) not as a degenerative cartilage injury, but as a disease in which abnormal adaptive regenerative processes are activated, including pro-inflammatory pathways of the immune system, based on the clarification of the pathogenesis of the disease. An approach to the separation of various OA phenotypes is described. Various approaches to the tactics of pharmacological treatment of the disease are presented. The possibilities of the glycosaminoglycan-peptide complex to influence the state of chondrocytes and cartilage tissue in various experimental models of induced OA are described. And in the last experimental study, a positive effect of the drug on the clinical manifestations of 2 models of induced OA was demonstrated, a decrease in the concentration of CRP, interleukin 1 $\beta$  was recorded with an increase in the concentration of anti-inflammatory cytokines (interleukins 4 and 10), a significant decrease in the number

of leukocytes in the synovial fluid, as well as a decrease in pathological changes in cartilage during histological examination, which it indicates that the drug exerts its effect directly in the tissues of the joint. Clinical studies have confirmed the analgesic and anti-inflammatory activity of the glycosaminoglycan-peptide complex in OA, although not all conducted in the twentieth century, the positive effect on joint pain and joint function was significantly better than placebo. The absence in these years of regulated criteria for inclusion in studies of the effectiveness of pharmacological drugs in OA, the introduction of new methods for assessing pain, function served as a prerequisite for conducting studies of the effectiveness and tolerability of the glycosaminoglycan-peptide complex at the present stage. Multicenter observational studies, which included massive groups of patients with OA of various localization, confirmed the presence of analgesic and anti-inflammatory activity in the drug, manifested during the 1st course of injections, showed that repeated courses of drug administration are necessary to achieve a more pronounced and stable effect. Data on an increase in the effect of combination therapy with diacerein and on the possibility of achieving an effect in patients with previous insufficient efficacy of other slow-acting symptomatic drugs are presented.

**Keywords:** osteoarthritis, glycosaminoglycan-peptide complex, rumalon, diacerein, experimental osteoarthritis, efficacy

**For citation:** Chichasova N.V., Lila A.M. Glycosaminoglycan-peptide complex: data on the mechanism of action and efficacy in osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):127–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-019>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГАГ-пептидный комплекс) – один из первых препаратов, который стал использоваться в лечении остеоартрита (ОА) как медленнодействующее симптоматическое средство (МДСС) уже в 1980-х гг. [1, 2]. На этом этапе ОА рассматривался как дегенеративное заболевание с повреждением хряща. На сегодняшний день ОА можно определить как результат патологических процессов различной этиологии, приводящих к повреждению всех суставных структур. Многочисленные исследования последних лет показали роль патологических изменений врожденного иммунитета и низкоинтенсивного воспаления (low-grade inflammation) в формировании проявлений этого заболевания [3]. Каскад событий регулирует начало и прогрессирование ОА, начиная с выработки провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ ; катаболические ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы (MMPs) 1, 3 и 13, что приводит к развитию воспаления, повреждению субхондральной кости и хряща, изменению нормального состава синовиальной жидкости с утратой ее лубрикационной и защитной функции, боли и снижению функциональной способности сустава [4]. В 2015 г. Международное общество по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International) представило другое определение этой болезни: ОА – заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы [3, 5]. С учетом многообразия патологических процессов при ОА заболевание с клинической точки зрения представляется гетерогенным, что послужило основанием для выделения различных фенотипов ОА. Было предложено несколько различных стратегий для описания фенотипов ОА, включая фенотипирование, основанное на современной визуализации или патофизиологических механизмах [6].

В 2011 г. были идентифицированы пять фенотипов пациентов с ОА коленного сустава:

- фенотип минимального заболевания суставов,
- фенотип сильных мышц,
- фенотип без ожирения и слабых мышц,
- фенотип ожирения и слабых мышц,
- депрессивный фенотип [7].

Предлагалось определение фенотипов ОА на основе факторов риска (например, посттравматического ОА, связанного с ожирением, возрастного, постменопаузального, генетического, механического), что представляется слишком упрощенным. Многие люди имеют более одного фактора риска, и, как уже отмечалось, существуют общие механизмы среди факторов риска, причем механические факторы, вероятно, способствуют развитию всех вариантов ОА [8]. Для успешного фенотипирования необходимы данные с разнообразным набором переменных и четко определенными результатами. Это может включать различные социально-демографические факторы и клинические измерения, визуализацию и биохимические маркеры в дополнение к механическим измерениям. В некоторых случаях могут потребоваться генетические и омикские данные (транскриптомные, протеомные, метаболомные, микробиомные) или данные гистологического анализа образцов тканей, которые позволят провести более точное фенотипирование. В недавнем систематическом обзоре фенотипов ОА, опубликованном в 2016 г. [9], были предложены 6 фенотипов из 24 опубликованных исследований, которые включали:

- фенотип хронической боли с центральной сенситизацией;
- воспалительный фенотип;
- фенотип с метаболическим синдромом;
- фенотип с изменением метаболизма костей и хрящей;
- механический фенотип (при нарушении оси сустава);
- фенотип минимального заболевания суставов.

Помимо фенотипирования ОА на основании клинических признаков заболевания, предлагается и другой подход – на основании идентификации различных популяций хондроцитов [10] при проведении транскриптомного анализа scRNA-seq, вычислительного и гистологического анализа 1464 хондроцитов у пациентов с ОА, перенесших операцию по эндопротезированию коленного сустава

с оценкой взаимосвязи между транскрипционными программами ландшафта ОА и клиническим исходом заболевания. Основываясь на 19 566 генах, кодирующих белок человека, для всех типов хондроцитов с ОА образцы пациентов были разделены на две группы: те, у кого уровни экспрессии были выше (высокие) или ниже (низкие) определенных пороговых значений на основе каждого индивидуального профиля генов. Были идентифицированы 336 прогностических генов, что делает их потенциальными кандидатами для будущих исследований ОА. Эти прогностические гены были классифицированы на два типа, которые способствовали прогрессированию ОА: 199 прогностических генов связаны с благоприятными исходами (благоприятные гены) и 137 – с неблагоприятными (неблагоприятные гены). Благоприятные и неблагоприятные гены, признанные значимыми, позволили получить прогностические панели для клинических исходов ОА.

Такое внимание к гетерогенности ОА обусловлено поиском наиболее оптимальных подходов к терапии и улучшению исходов заболевания. Хотя механизм патологических изменений стал лучше понятен благодаря множеству биохимических и генетических исследований, терапевтические подходы к лечению ОА широко обсуждаются в литературе. Все доступные формы терапии ОА основаны главным образом на симптоматическом лечении, направленном на достижение общих целей терапии, которыми являются в первую очередь облегчение боли, а затем улучшение функции. Хорошо известно, что боль при ОА является ведущим симптомом, определяющим нарушение качества жизни пациентов. Потому наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения ОА являются обезболивающие (симптоматические быстродействующие) – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол, которые не могут использоваться длительно, особенно с учетом высокой коморбидности у больных ОА, вследствие развития симптомов непереносимости [11, 12], негативного влияния большинства НПВП на хрящ [13] и, соответственно, отсутствия подавления прогрессирования заболевания. Поэтому в лечении ОА по рекомендациям Европейского общества по изучению остеоартроза и остеопороза (ESCEO) 2019 г. ведущая роль принадлежит МДСС [14]. Рекомендации Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology) 2019 г. [15] условно называют только хондроитина сульфат для лечения ОА суставов кистей. Дебатируется возможность МДСС замедлять прогрессирование ОА, т. е. относиться к болезни-модифицирующим препаратам (БМП) – направленным на подавление катаболических процессов, связанных с патогенезом ОА, структурными повреждениями и последующим улучшением клинических симптомов [16, 17]. Здесь следует подчеркнуть, что регулирующие органы, такие как Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) еще не одобрили ни один препарат в качестве эффективного БМП, поскольку руководство по их утверждению требует, чтобы потенциальный БМП продемонстрировал замедление снижения ширины коленного или тазобедренного сустава на рентгеновских снимках с улучшением симптомов. Фармацевтические препараты, которые

изменяют прогрессирование заболевания, останавливая структурные изменения в суставах и облегчая симптомы, либо уменьшая боль, либо улучшая физическую функцию, могут относиться к БМП [18].

## ДАННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования влияния ГАГ-пептидного комплекса (препарат Румалон®) на клетки и ткани сустава при ОА проводились неоднократно. Известны экспериментальные работы М. Annefeld et al., изучавшие влияние препарата на ультраструктуру хондроцитов гиалинового хряща кур [19], крыс [20] с применением морфометрических методов, показавшие, что данный препарат уменьшает апоптоз хондроцитов (клетки, продуцирующие протеогликаны и коллагеновые волокна) даже в случае серьезного химического повреждения, повышает секреторную способность хондроцитов. Хондропротективное действие Румалона было показано и в другом экспериментальном исследовании при индуцированном ОА у собак: в образцах животных, леченных ГАГ-пептидным комплексом 8–12 нед., отмечалось статистически отчетливое увеличение плотности хондроцитов и слоя хряща [21, 22].

В 2022 г. было опубликовано отечественное исследование эффекта Румалона при экспериментальном ОА крыс [23]. Исследование проводилось на самцах аутбредных крыс ( $n = 50$ ). В первой модели (1-я группа) экспериментальный ОА развивался при введении йодоацетата мононатрия (метаболический ингибитор, нарушающий клеточный аэробный путь гликолиза с последующей гибелью клеток). Ранее было показано, что введение йодоацетата натрия крысам вызывает патологические изменения, сходные с ОА человека [24, 25]. Во второй модели (2-я группа) экспериментального ОА крысам вводили 1 мг дексаметазона внутримышечно 3 раза в неделю в течение 7 нед. В более ранней работе М. Annefeld et al. [20] при введении дексаметазона 3 мг/кг массы тела было продемонстрировано подавление метаболизма хряща и более высокая гибель его клеток уже через 3 нед. Животные в группе каждой экспериментальной модели были разделены на две подгруппы: получавшая Румалон (ГАГ-пептидный комплекс) и группа контроля, которой вводили внутримышечно раствор хлорида натрия 0,9%. Животным 3-й группы без индукции ОА также вводили внутримышечно раствор хлорида натрия 0,9%. Оценивалась выраженность болевого синдрома по реакции крысы на механический раздражитель, двигательная активность по количеству пересеченных квадратов (тест «Открытое поле») за 3 мин, лабораторные показатели иммуноферментным методом (концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , и С-реактивный белок (СРБ)). Каждые 3 дня от начала введения Румалона проводили оценку развития ОА по шкале выраженности проявлений заболевания от 0 до 4 баллов и тяжести ОА по уровню повреждения суставов (табл. 1). После окончания эксперимента в синовиальной жидкости оценивали количество лейкоцитов, моноцитов и полиморфноядерных лейкоцитов. Гистологическое исследование проводилось на срезах хряща поврежденных участков большеберцовой кости с использованием гистоло-



● **Таблица 1.** Оценка развития экспериментального остеоартрита

● **Table 1.** Assessment of the development of experimental osteoarthritis

Баллы	Шкала выраженности остеоартрита	Шкала тяжести остеоартрита
0	Двигается нормально	Норма
1	Небольшая хромота	Слабая припухлость и краснота
2	Тяжелая хромота	Умеренная припухлость и краснота
3	Отказ опираться на лапу	Значительный отек, эритема, потеря функции двух лап
4	Отказ от движений	Полная потеря функции трех лап

гической/гистохимической шкалы Манкина [26] оценки тяжести повреждения ОА в баллах (табл. 2).

Авторы продемонстрировали позитивное влияние Румалона на клинические проявления болезни: снижение тяжести ОА с 2,6 до 0,8 балла и признаков заболевания с 2,4 до 0,8 балла в группе ОА, вызванного введением йодоацетата натрия ( $p < 0,05$ ), а в группе ОА, вызванного дексаметазоном, – с 2,4 до 0,6 и с 1,4 до 0,2 балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Кроме того, применение Румалона в обеих группах позволило достоверно снизить чувствительность к болевому стимулу ( $p < 0,05$ ), а в 1-й группе достоверно увеличилась двигательная активность крыс ( $p < 0,05$ ).

В данном исследовании показано снижение концентрации СРБ в обеих экспериментальных группах до уровня СРБ в группе нативного контроля. Отмечено снижение концентрации ИЛ-1 $\beta$  в 1-й группе, в которой введение йодоацетата натрия сопровождалось достоверным ( $p < 0,05$ ) нарастанием уровня данного цитокина. Применение Румалона сопровождалось и повышением уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) в обеих экспериментальных группах ( $p < 0,05$ ). В обеих группах применение Румалона приводило к достоверному снижению в синовиальной жидкости количества лейкоцитов, в том числе полиморфноядерных, с повышением количества моноцитов ( $p < 0,05$ ).

Наибольший интерес в данном исследовании вызывают гистологические данные. В 1-й группе отмечено достоверное снижение выраженности проявлений ОА со снижением среднего балла по шкале Манкина с 7 до 1,67 балла: выявлена очаговая пролиферация хондроцитов, гиперклеточность, базофильность матрикса и отсутствие сосудистой инвазии (рис. 1). Во 2-й группе при применении Румалона

снижение среднего балла по шкале Манкина составило с 2,17 до 1,17 балла, отмечена очаговая гиперклеточность хрящевой ткани и местами пролиферация хондроцитов, что трактуется как тенденция к снижению патологического процесса на фоне применения Румалона. Эти данные свидетельствуют, что ГАГ-пептидный комплекс (Румалон®) не только обладает симптом-модифицирующим действием, но и проявляет его непосредственно в тканях сустава, снижая патологические процессы при экспериментально вызванном ОА.

## ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

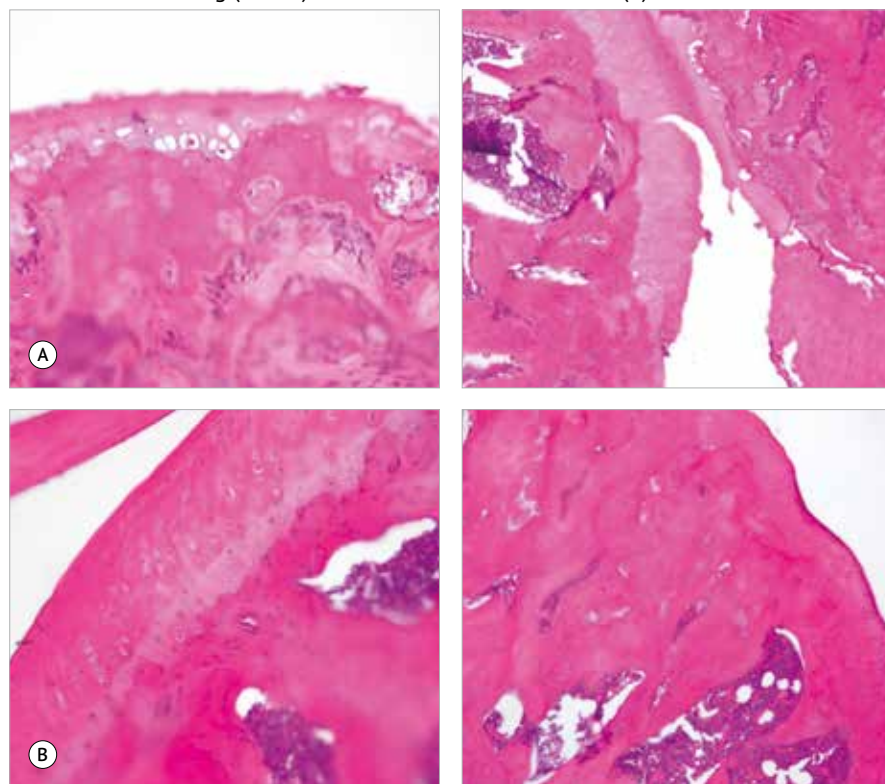
С 1980-х гг. было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в том числе двойных слепых многоцентровых, по влиянию ГАГ-пептидного комплекса на симптомы ОА коленных и (или) тазобедренных суставов и на рентгенологическое прогрессирование повреждения. В двойном слепом многоцентровом РКИ эффективности Румалона у 150 больных ОА тазобедренных суставов (два 12-недельных курса препарата в год 75 пациентам или аналогичное введение плацебо 75 пациентам) [27] через 24 нед. не было выявлено достоверных различий, по сравнению с плацебо, в уменьшении боли в покое или при ходьбе и улучшении функции сустава, а через 48 нед. не отмечено и различий в рентгенологической картине в короткие сроки исследования. В 12-месячном двойном слепом РКИ [28] был показан достоверно лучший эффект Румалона по сравнению с плацебо: эффект отмечен у 64 и 29% пациентов соответственно ( $p < 0,05$ ). В другом, еще более длительном, трехлетнем РКИ [29], включившем 50 больных ОА коленных суставов (в 1-й год 25 пациентов получали Румалон по три 8-недельных курса в год и 25 – плацебо, на 2-й и 3-й год все пациенты получали по два 8-недельных курса), за 1-й год наблюдения не было достоверного уменьшения боли в покое, но отмечено достоверное уменьшение ночной, стартовой боли при ходьбе, при подъеме по лестнице, длительности утренней скованности ( $p < 0,005-0,05$ ), но без достоверных различий с плацебо. Через 2 года у пациентов, получавших Румалон, наблюдалось уменьшение всех оцениваемых клинических параметров ( $p < 0,005-0,05$ ), что достоверно отличалось от плацебо в отношении боли в покое и ночью. Лучшая динамика клинических параметров была у пациентов, получавших Румалон 3 года. Рентгенологические изме-

● **Таблица 2.** Гистологическая шкала повреждения при остеоартрите

● **Table 2.** Histological injury scale in osteoarthritis

Баллы	Структура сустава	Клетки	Окрашивание сафранином-О	Целостность
0	Норма	Норма	Норма	Неповрежденная
1	Поврежденная поверхность	Диффузная гиперцеллюлярность	Небольшое снижение	Скращенные кровеносными сосудами
2	Нарушение паннуса и поверхности	Пролиферация	Умеренное снижение	–
3	Трещина в переходной зоне	Гипоцеллюлярность	Значительное снижение	–
4	Трещины в радиальной зоне	–	Нет окраски	–
5	Трещина в зоне кальцификации	–	–	–
6	Полная дезорганизация	–	–	–

● **Рисунок 1.** Результаты гистологического исследования хряща суставов крыс контрольной группы модели йодоацетата натрия (А) и группы применения Румалона в дозе 1,125 мг (0,5 мл) внутримышечно 3 раза в неделю в течение 7 недель (В)  
 ● **Figure 1.** The results of histological examination of the joint cartilage in rats of the control group of sodium iodoacetate model (А) and the group of Rumalon treatment at a dose of 1.125 mg (0.5 ml) IM 3 times a week for 7 weeks (В)



нения оценивали по методу J.H. Kellgren и J.S. Lawrence [30] через 2 и 3 года терапии: через 2 года отсутствие прогрессирования было у 66% пациентов, а у 12% авторы даже отметили улучшение рентгенологической картины; через 3 года у 74% пациентов не отмечено прогрессирования повреждения и у 16% отмечено улучшение.

Аналогичные клинические результаты были получены в другом слепом РКИ у 62 пациентов с ОА коленных или тазобедренных суставов [31], получавших три 8-недельных курса в год Румалона (или плацебо) в течение двух лет, к концу 2-го года применение Румалона привело к значительному уменьшению, по сравнению с плацебо, дневной и ночной боли с улучшением подвижности в суставах, уменьшению пациентов с припухлостью коленных суставов. Данные этих авторов [28, 29, 31] свидетельствуют, что длительное применение ГАГ-пептидного комплекса приводит к достоверному улучшению клинических и рентгенологических показателей. Это подтвердило и 5-летнее наблюдение за течением ОА коленных и тазобедренных суставов [32], в котором отмечено, что значимое уменьшение потребности в приеме НПВП (т. е. развитие анальгетического эффекта) на фоне Румалона начинается после 24 нед. наблюдения с дальнейшим увеличением числа пациентов, отменяющих НПВП, к 5 годам, в то время как в контрольной группе (получающие плацебо) потребность в НПВП постоянно увеличивалась за весь 5-летний период наблюдения. Рентгенологическое про-

грессирование за этот период отмечено у 42,6% пациентов, получавших по 2 курса Румалона в год, и у 100% – плацебо. Также за 10-летний период наблюдения в группе Румалона в 3 раза реже, чем на плацебо, потребовалось проведение эндопротезирования суставов (6 и 17% соответственно). Автор заключает, что ГАГ-пептидный комплекс способен модифицировать течение ОА.

Имеется и отечественное трехлетнее исследование возможности Румалона влиять на проявления ОА [33] у 100 пациентов, ОА коленных суставов у которых был выявлен при эпидемиологическом обследовании рабочих и служащих двух заводов. 80 пациентов получали по 2 курса Румалона в год, и 20 пациентов составили контрольную группу, получавшую только НПВП. Обследование проводилось 4 раза в год и включало оценку боли, припухлости, объема движений суставов, функциональное состояние по индексу Леккена. Рентгенограммы в прямой и боковой проекции оценивали в начале и конце периода лечения слепым методом. Зарегистрировано снижение интенсивности боли в обеих группах после 3 мес. терапии, но в груп-

пе пациентов, получающих Румалон, позитивная динамика в отношении боли продолжала нарастать в течение всего периода наблюдения и достигала минимальных значений через 1,5–2 года (с достоверным отличием от контрольной группы,  $p < 0,05$ ), а в контрольной группе возвращалась к исходному уровню. Через 1,5 года терапии Румалоном достигнуто и достоверное уменьшение индекса Леккена ( $p < 0,05$ ). Различий в изменении рентгенологических параметров между группами за 3 года не выявлено. В другом длительном 5-летнем РКИ [34] не продемонстрировано достоверного уменьшения боли, улучшения функции суставов при применении Румалона, также как плацебо, но в группе Румалона отмечена тенденция к замедлению прогрессирования. Все авторы отмечали хорошую переносимость препарата.

Противоречивость полученных результатов, а также изменение представлений о патогенезе ОА, выделение фенотипов заболевания, внедрение новых методов оценки клинических параметров и параметров повреждения структур сустава послужили предпосылкой для проведения исследований возможностей ГАГ-пептидного комплекса на современном этапе.

Опубликованы данные масштабного наблюдательного исследования «ГЛАДИОЛУС» при ОА коленных, тазобедренных суставов и при генерализованном ОА у 2955 пациентов, большинство из которых имели коморбидные заболевания [35]. В исследование включались пациенты

с умеренной и выраженной болью в суставах при постоянном приеме НПВП. Разрешалось применение физиотерапевтических методов, внутрисуставное введение ГК, назначение пероральных МДСС, в частности, был рекомендован диацереин (Диафлекс). Эффективность 1-го курса ГАГ-пептидного комплекса (25 инъекций) оценивали через 3 мес. по динамике боли в суставах (в баллах от 0 до 10), боли при пальпации сустава и области энтезисов, функции сустава (в баллах от 0 до 10), по снижению потребности в НПВП. Динамика оцениваемых параметров приведена в *табл. 3*. Хороший ответ в отношении боли и функциональных нарушений ( $\geq 50\%$  улучшения) отмечен более чем у 50% пациентов. Отчетливый анальгетический и противовоспалительный эффект препарата подтверждает и отказ от НПВП к 12-й неделе 68,1% пациентов. Интересны данные по комбинированному применению ГАГ-пептидного комплекса и диацереина ( $n = 414$ ), что позволило увеличить частоту хорошего ответа на терапию с 54,3 до 62,8% пациентов, а частоту отказа от НПВП – до 77,5%.

Многоцентровое исследование «ПРИМУЛА» [36] 115 больных ОА коленных суставов, получавших в течение предшествующих 6 мес. МДСС, но имеющих боли в суставе  $\geq 40$  мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показало, что применение ГАГ-пептидного комплекса позволяет снизить боль, выраженность воспаления и функциональных нарушений, а также потребность в НПВП при ОА даже при предшествующей неэффективности других МДСС. Всем пациентам препарат был назначен по схеме, обозначенной в инструкции по применению, оценка эффекта производилась через 8 и 12 нед. (окончание курса) и через еще 1 мес. и включала уменьшение выраженности суставной боли (ВАШ) и значения индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Кроме этого, определялась динамика различных симптомов ОА (*табл. 4*), необходимость приема НПВП и удовлетворенность пациентов лечением по шкале 1–5 баллов (где 1 – полное отсутствие улучшения или ухудшение, а 5 – превосходный результат лечения). За 12 нед. отмечено достоверное уменьшение ряда параметров ( $p < 0,05$ ) (*табл. 4*), дальнейшее снижение боли отмечалось и в течение месяца после окончания лечения, 75,6% пациентов оценили эффект как хороший и превосходный, почти у 1/3 удалось полностью отменить НПВП, а еще у 1/3 – существенно снизить их дозу. Достоверное уменьшение доли пациентов с клиническими признаками синовита через 8–12 нед. свидетельствует о наличии у ГАГ-пептидного комплекса и противовоспалительного эффекта.

Быстрое развитие анальгетического и противовоспалительного эффекта ГАГ-пептидного комплекса продемонстрировано еще в одном отечественном многоцентровом 10-месячном исследовании [37], в которое были включены 179 больных ОА коленных суставов с коморбидностью: сахарным диабетом 2-го типа (19,6% пациентов), артериальной гипертензией (92,2%), ишемической болезнью сердца (14,5%), ожирением (50,8%). Проведена оценка не только клинических проявлений ОА (оценка боли по ВАШ, индекс WOMAC, оценка состояния здоровья по ВАШ, общая оценка эффективности терапии), но и лабо-

● **Таблица 3.** Динамика клинических проявлений остеоартрита на фоне лечения гликозаминогликан-пептидным комплексом за 12 недель ( $n = 2955$ )

● **Table 3.** Changes in clinical presentations of osteoarthritis during therapy with glycosaminoglycan-peptide complex for 12 weeks ( $n = 2955$ )

Параметр	Исходно	Через 12 недель	p
Боль в покое, баллы	4	1	–
Боль при движении, баллы	6	2	–
Нарушение функции сустава, баллы	5	1	–
Число пациентов с синовитом, %	40,0	2,7	$<0,001$
Число пациентов с болезненностью пальпации суставов, %	85,7	4,5	$<0,001$
Число пациентов с болезненностью пальпации энтезисов, %	41,5	4,5	$<0,001$

● **Таблица 4.** Влияние терапии гликозаминогликан-пептидным комплексом на проявления остеоартроза в исследовании «ПРИМУЛА» ( $n = 115$ ), %

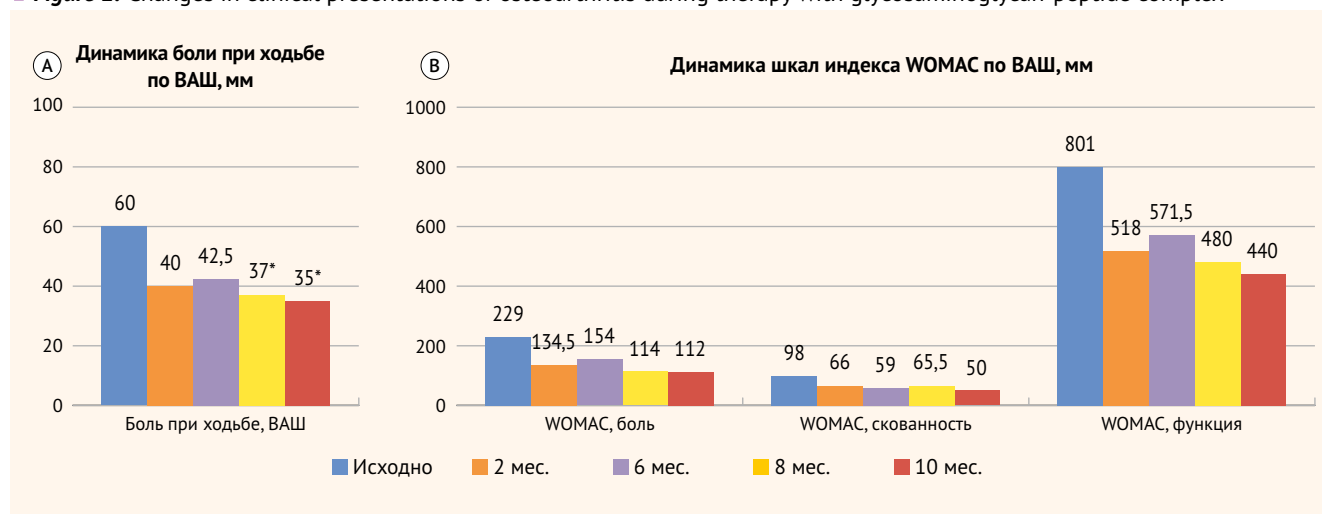
● **Table 4.** The effect of glycosaminoglycan-peptide complex therapy on the presentations of osteoarthritis in the PRIMULA study ( $n = 115$ ), %

Симптом	Исходно	Через 8 недель	Через 12 недель
Боль при ходьбе	100	57,4*	53,0*
Стартовая боль	87,8	61,7	47,3*
Боль в покое	49,5	17,1*	18,7*
Боль ночью	53,9	31,2*	18,7*
Пробуждение ночью из-за боли	35,6	8,1*	4,3*
Боль при пробуждении утром	46,9	23,7*	21,2*
Синовит	39,1	15,4*	13,1*
Боль при сгибании колена	78,2	53,2	47,6
Боль в области «гусиной лапки»	82,6	67,3	67,3
Боли в области энтезисов боковых связок	59,1	29,1*	28,0*
Киста Беккера	20,8	14,7	14,7

\*  $p < 0,05$ .

раторные показатели: уровень глюкозы, мочевой кислоты и СРБ; выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов (к началу терапии и после окончания 2-го курса введения препарата). Клинико-лабораторные параметры оценивали к началу и окончанию 1-го и 2-го курса введения препарата (исходно, через 2, 6, 8 мес. исследования) и через 2 мес. после окончания 2-го курса. Эффект в отношении боли и суммарного индекса WOMAC (сумма баллов шкал боли, скованности и нарушения функции) представлен на *рис. 2*, динамика лабораторных параметров представлена в *табл. 5*. Значимый анальгетический эффект препарата отмечен через 2 мес. (окончание 1-го курса), который далее нарастает, достигая статистически значимой разницы по сравнению с уровнем боли до начала терапии к концу 2-го курса ( $p < 0,0001$ ), с сохранением достигнутого улучшения в течение 2 мес. после окончания 2-го курса

● **Рисунок 2.** Динамика клинических проявлений остеоартрита на фоне гликозаминогликан-пептидного комплекса  
 ● **Figure 2.** Changes in clinical presentations of osteoarthritis during therapy with glycosaminoglycan-peptide complex



\*  $p < 0,05$ .

введения препарата. Противовоспалительный эффект препарата продемонстрирован по уменьшению числа пациентов с синовитом после двух курсов с 55,7 до 39,3% ( $p = 0,02$ ), достоверному ( $p < 0,001$ ) уменьшению толщины синовиальной оболочки по УЗИ и достоверному снижению уровня СРБ. Отмечено отсутствие негативного влияния данной терапии на коморбидные состояния.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование ГАГ-пептидного комплекса (Румалон®) проводится в течение нескольких десятилетий. Его эффективность в отношении клинических проявлений заболевания и морфологической картины показана в нескольких экспериментальных работах на моделях индуцированного ОА у животных [19–23], что свидетельствует о влиянии данного препарата на некоторые аспекты патогенеза ОА. Зарегистрированное в последнем экспериментальном исследовании [23] снижение концентрации СРБ, достоверное снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  при достоверном повышении концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) свидетельствуют о наличии у ГАГ-пептидного комплекса противовоспалительной активности. Данные экспериментальных исследований подтверждаются и клиническими исследованиями. Анализируя данные ряда РКИ и открытых наблюдательных исследований, можно заключить, что ГАГ-пептидный комплекс (Румалон®) обладает отчетливым анальгетическим и противовоспалительным действием, которое развивается уже после 1-го курса введения препарата в соответствии с инструкцией (в 1-й день – 0,3 мл ГАГ-пептидного комплекса внутримышечно, во 2-й день – 0,5 мл, далее – по 1 мл через день, всего 25 инъекций). Регистрируются данные результаты при адекватном методическом подборе пациентов для исследования, когда у пациентов имеется умеренная/сильная боль в суставах ( $\geq 40$  мм по 100-миллиметровой ВАШ) на фоне терапии быстродействующими симптоматическими средствами. В самых ранних работах по оценке эффекта препарата критерии отбора пациентов по уровню боли

● **Таблица 5.** Динамика лабораторных показателей на фоне гликозаминогликан-пептидного комплекса у больных остеоартритом с коморбидностью

● **Table 5.** Changes in laboratory test results during therapy with glycosaminoglycan-peptide complex in osteoarthritis patients with comorbidities

Показатель	Исходно	Через 2 мес.	Через 6 мес.	Через 8 мес.	Через 10 мес.
С-реактивный белок, мг/л	3,2	2,8*	3,0	2,6*	3,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	317	310	316	301	298,5
Глюкоза, ммоль/л	5,7	5,6	5,8	5,7	5,7

\*  $p < 0,05$ .

не приведены, что, возможно, и привело к различным результатам из-за гетерогенности групп пациентов. Отечественные исследования последних лет [36, 37] четко соблюдали принятые критерии включения пациентов в исследования такого рода, что позволило подтвердить наличие у препарата и анальгетической, и противовоспалительной активности. Полученные результаты говорят о том, что эффект терапии отмечается уже после 1-го курса введения препарата, но для получения более выраженного и стабильного эффекта необходимы повторные курсы, что позволяет улучшить функциональное состояние пациентов, а при многолетнем применении ГАГ-пептидного комплекса – уменьшить необходимость хирургического лечения. Достоинством препарата Румалон является хорошая переносимость, что особенно важно с учетом преимущественно пожилого возраста больных ОА, часто имеющих сопутствующую патологию желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Представляется необходимым и проведение 2–3-летних РКИ для оценки возможности влияния препарата на прогрессирование структурных повреждений с применением современных методов и проведением рентгенологических исследований и магнитно-резонансной томографии.

Поступила / Received 12.01.2023  
 Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2023  
 Принята в печать / Accepted 09.02.2023



## Список литературы / References

- Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin.* 1987;10(9):625–633. <https://doi.org/10.1185/03007998709112416>.
- Gramajo R.J., Cutroneo E.J., Fernandez D.E., Gibson J.L., Cáceres Maldonado J.C., Romero F.L., Houssay R.H. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin.* 1989;11(6):366–373. <https://doi.org/10.1185/03007998909110137>.
- Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Аникин С.Г., Стребкова Е.А. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутон® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология.* 2020;14(1):67–73. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-67-73>.
- Sharapova E.P., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Anikin S.G., Strebkova E.A. et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-67-73>.
- Di Francesco M., Fragassi A., Pannuzzo M., Ferreira M., Brahmachari S., Decuzzi P. Management of osteoarthritis: From drug molecules to nano/micromedicines. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2022;14(3):e1780. <https://doi.org/10.1002/wnan.1780>.
- Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M., Karsdal M.A., Lohmander L.S. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(8):1233–1241. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036>.
- Castañeda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(1):1–3. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket247>.
- Knoop J., van der Leeden M., Thorstenson C.A., Roorda L.D., Lems W.F., Knol D.L. et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(11):1535–1542. <https://doi.org/10.1002/acr.20571>.
- Deveza L.A., Nelson A.E., Loeser R.F. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(Suppl. 120):64–72. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=14705>.
- Dell'Isola A., Allan R., Smith S.L., Marreiros S.S., Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):425. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1286-2>.
- Ji Q., Zheng Y., Zhang G., Hu Y., Fan X., Hou Y. et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals the progression of human osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):100–110. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212863>.
- Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N., Herrero-Beaumont G., Bruyère O., Rannou F. et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl. 1):15–24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.
- Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P. et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):552–559. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>.
- Чичасова Н.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартрита: проблема выбора с учетом безопасности и влияния на хрящ. *Consilium Medicum.* 2017;19(9):122–128. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94947>. Chichasova N.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: the problem of choice in terms of safety and impact on cartilage. *Consilium Medicum.* 2017;19(9):122–128. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94947>.
- 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>.
- 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>.
- Ghouri A., Conaghan P.G. Prospects for Therapies in Osteoarthritis. *Calcif Tissue Int.* 2021;109(3):339–350. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00672-9>.
- Eckstein F., Hochberg M.C., Guehring H., Moreau F., Ona V., Bihlet A.R. et al. Long-term structural and symptomatic effects of intra-articular sprifermin in patients with knee osteoarthritis: 5-year results from the FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1062–1069. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219181>.
- Oo W.M., Little C., Duong V., Hunter D.J. The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:2921–2945. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S295224>.
- Annefeld M., Kalbhen D.A. Einfluß einer GAG-Peptid-haltigen Knorpelschutzsubstanz auf experimentell geschädigten Hühnerknorpel. *Aktuelle Rheumatologie.* 1983;8(6):180–185. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1051076>.
- Annefeld M., Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo. *Clin Rheumatol.* 1987;6(3):340–349. <https://doi.org/10.1007/BF02206832>.
- Barceló H.A., Barreira J.C., Moreno J.A., Rillo O.L., Dzembrowski S.A., Barceló A., Houssay R. Morphologische Untersuchungen zur Struktur degenerativer Gelenkläsionen beim Kaninchen ohne und mit Behandlung mit GAG-Peptid-Komplex (GAG-Pep). *Aktuelle Rheumatologie.* 1984;9:113–121. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1048129>.
- Newton C.D., Fetter A., Bashey R.I., Jimenez S.A. Clinical Studies and Pathological Changes in Articular Cartilage in Experimental Canine Osteoarthritis and Effects of the In Vivo Administration of a Glycosaminoglycanpeptide (GAG-Peptidecomplex) from Bone Marrow and Cartilage. *Aktuelle Rheumatologie.* 1984;9:128–133. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1048131>.
- Недуров А.А., Бркич Г.Э., Зырянов О.А., Лисицына Д.М., Кудлай О.А., Алтухова С.И. Эффективность румалона при экспериментальном остеоартрите у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2022;85(10):31–40. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-10-31-40>.
- Nedorubov A.A., Brikh G.E., Zyryanov O.A., Lisitsyna D.M., Kudlay O.A., Altkukhova S.I. Efficacy of rumalon in experimental osteoarthritis in rats. Efficacy of Rumanol in experimental osteoarthritis in rats. 2022;85(10):31–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-10-31-40>.
- Lampropoulou-Adamidou K., Lelovas P., Karadimas E.V., Liakou C., Triantafillopoulos I.K., Dontas I., Papaioannou N.A. Useful animal models for the research of osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014;24(3):263–271. <https://doi.org/10.1007/s00590-013-1205-2>.
- De Sousa M.V., Ferraresi C., de Magalhães A.C., Yoshimura E.M., Hamblin M.R. Building, testing and validating a set of home-made von Frey filaments: a precise, accurate and cost effective alternative for nociception assessment. *J Neurosci Methods.* 2014;232:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.04.017>.
- Mankin H.J. Biochemical and metabolic aspects of osteoarthritis. *Orthop Clin North Am.* 1971;2(1):19–31. [https://doi.org/10.1016/S0030-5898\(20\)31137-8](https://doi.org/10.1016/S0030-5898(20)31137-8).
- Dixon A.S., Kersley G.D., Mercer R., Thompson M., Mason R.M., Barnes C. et al. A double-blind controlled trial of Rumalon in the treatment of painful osteoarthritis of the hip. *Ann Rheum Dis.* 1970;29(2):193–194. <https://doi.org/10.1136/ard.29.2.193-b>.
- Adler E., Wolf E., Taustein I.A. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis. *Scand J Rheumatol.* 1987;16(1):6–11. <https://doi.org/10.3109/03009747009165349>.
- Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin.* 1987;10(9):625–633. <https://doi.org/10.1185/03007998709112416>.
- Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494–502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>.
- Gramajo R.J., Cutroneo E.J., Fernandez D.E., Gibson J.L., Cáceres Maldonado J.C., Romero F.L., Houssay R.H. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin.* 1989;11(6):366–373. <https://doi.org/10.1185/03007998909110137>.
- Rejholec V. Clinical trials of anti-osteoarthritic agents. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1990;81:28–31. <https://doi.org/10.3109/03009749009096943>.
- Алексеева Л.И., Карякин А.Н., Смирнов А.В., Беневоленская Л.И. Применение румалона при гонартрозе. *Терапевтический архив.* 1997;69(5):64–66. Режим доступа: <https://www.rumalon.ru/files/publications/alekseeva-karyakin-smirnov.pdf>.
- Alekseeva L.I., Karyakin A.N., Smirnov A.V., Benevolenskaya L.I. The use of rumalon in gonarthrosis. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 1997;69(5):64–66. (In Russ.) Available at: <https://www.rumalon.ru/files/publications/alekseeva-karyakin-smirnov.pdf>.
- Pavelková K., Gatterová J., Gollerová V., Urbanová Z., Sedláčková M., Altman R.D. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8(5):335–342. <https://doi.org/10.1053/joca.1999.0307>.
- Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ПТК при Лечение остеоартрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов). *Современная ревматология.* 2020;14(2):76–83. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-76-83>.
- Alekseeva L.I., Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzanova V.N., Filatova E.S., Nesterenko V.A. Evaluation of the efficacy and safety of injectable glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) in patients with osteoarthritis:

- a multicenter observational study GLADIOLUS (GPC in the treatment of osteoarthritis: a follow-up study of pain relief and local symptom reduction). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-76-83>.
36. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лила А.М., Макаров С.А., Чичасова Н.В., Зонина Е.В. и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита): дополненные данные. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):51–57. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95086>. Karateev A.E., Alekseeva L.I., Lila A.M., Makarov S.A., Chichasova N.V., Zonova E.V. et al. Therapeutic potential of glycosaminoglycan-peptide complex injectable form use in knee osteoarthritis treatment according to PRIMULA (Use of Rumalon with initially small success in the treatment of osteoarthritis) study results: supplemented data. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):51–57. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95086>.
  37. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Шаранова Е.П., Стребкова Е.А., Аникин С.Г. и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью. *Современная ревматология*. 2021;15(1):51–59. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-51-59>. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P., Strebkova E.A., Anikin S.G. et al. The efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in patients with knee osteoarthritis and comorbidity: a multicenter prospective study. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):51–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-51-59>.

### 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](mailto: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](mailto: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, [kafedrarheum@yandex.ru](mailto: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](mailto:sokrat@irramn.ru)

# Преимущества золедроновой кислоты в терапии остеопороза в реальной клинической практике

Л.Е. Сивордова<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, [seeword@mail.ru](mailto:seeword@mail.ru)

Ю.В. Полякова, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, [jpolyakova@yandex.ru](mailto:jpolyakova@yandex.ru)

Е.В. Папичев, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, [E\\_papichev@mail.ru](mailto:E_papichev@mail.ru)

Ю.Р. Ахвердян, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, [doctor\\_2001@mail.ru](mailto:doctor_2001@mail.ru)

Б.В. Заводовский, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, [pebma@mail.ru](mailto:pebma@mail.ru)

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76

## Резюме

**Введение.** Развитие остеопороза (ОП) повышает затраты на здравоохранение и нередко приводит к инвалидизации пациентов. В связи с этим поиск путей повышения эффективности лечения ОП весьма актуален. На сегодняшний день имеется широкий спектр лекарственных средств для эффективной коррекции костного обмена. Однако низкая комплаентность пациентов в реальной клинической практике значительно снижает эффективность терапии.

**Цель.** Изучить влияние комплаентности пациентов на эффективность золедроновой кислоты и деносумаба при ОП в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 300 больных ОП, которым в 2019 г. была назначена золедроновая кислота или деносумаб, с проспективным анализом приверженности терапии в течение трех лет.

**Результаты.** Выявлено, что 12% пациенток не начали патогенетическую терапию ОП (группа контроля), 88% (264 пациентки) – начали, из них 22,33% (67 пациенток) предпочли терапию деносумабом; 65,67% (197 пациенток) – золедроновой кислотой. Через 1 год прекратили терапию деносумабом 19,4%, золедроновой кислотой – 19,29%. Опаздывали с очередным введением препарата более чем на 1 мес.: деносумаба – 25,37%, золедроновой кислоты – 16,24% пациентов. Полностью соблюдали рекомендации лишь 55,22% получавших деносумаб и 64,47% – золедроновую кислоту. Чаще всего нарушение графика введения препаратов наблюдалось у пациенток старше 75 лет, одиноких, с нарушениями когнитивного статуса. Прекращение терапии деносумабом или нарушение графика его введения приводило к повышению уровня костной резорбции (С-телопептид коллагена I типа (СТХ-1)). На фоне терапии золедроновой кислотой повышения СТХ-1 не отмечалось. Кроме того, стоимость курсового лечения золедроновой кислотой в 2–3 раза ниже, чем деносумабом.

**Выводы.** В реальной клинической практике золедроновая кислота имеет клинические и фармакоэкономические преимущества, особенно у пациентов с ожидаемо низкой приверженностью терапии ОП.

**Ключевые слова:** костный обмен, С-телопептид коллагена I типа, СТХ-1, антирезорбтивная терапия, деносумаб

**Для цитирования:** Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Преимущества золедроновой кислоты в терапии остеопороза в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(3):136–145. <https://doi.org/10.21518/ms2023-066>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Advantages of zoledronic acid in the therapy of osteoporosis in real clinical practice

Larissa E. Sivordova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, [seeword@mail.ru](mailto:seeword@mail.ru)

Yuliya V. Polyakova, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, [jpolyakova@yandex.ru](mailto:jpolyakova@yandex.ru)

Eugene V. Papichev, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, [E\\_papichev@mail.ru](mailto:E_papichev@mail.ru)

Yuriy R. Akhverdyan, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, [doctor\\_2001@mail.ru](mailto:doctor_2001@mail.ru)

Boris V. Zavadovskii, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, [pebma@mail.ru](mailto:pebma@mail.ru)

Zborovskiy Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

## Abstract

**Introduction.** The development of osteoporosis (OP) increases healthcare costs and often leads to disability of patients. In this regard, the search for ways to improve the effectiveness of OP treatment is very relevant. Today, there is a wide range of drugs for the effective correction of bone metabolism. However, low patient compliance in real clinical practice significantly reduces the effectiveness of therapy.

**Aim.** To study the effect of patient compliance on the effectiveness of Zoledronic acid and Denosumab in OP in real clinical practice.

**Materials and methods.** Study design: a retrospective analysis of outpatient records of 300 patients with OP, who were prescribed Zoledronic acid or Denosumab in 2019, with a prospective analysis of adherence to therapy for 3 years.

**Results.** It was revealed that 12% of patients did not start pathogenetic therapy for OP (control group). 88% (264 patients) started pathogenetic therapy: of these, 22.33% (67 patients) preferred therapy with Denosumab; 65.67% (197 patients) – Zoledronic acid. After 1 year, therapy with Denosumab 19.4%, Zoledronic acid – 19.29% was discontinued. More than 1 month late with the next injection of the drug: Denosumab – 25.37%, Zoledronic acid – 16.24% of patients. Only 55.22% who received Denosumab and 64.47% who received Zoledronic acid fully complied with the recommendations. Most often, a violation of the schedule of drug administration was observed in patients over 75 years of age, alone, with impaired cognitive status. Discontinuation of therapy with Denosumab or violation of the schedule of its administration led to an increase in the level of bone resorption (C-telopeptide type I collagen (CTX-1)). During therapy with Zoledronic acid, there was no increase in CTX-1. In addition, the cost of course treatment with Zoledronic acid is 2–3 times less than with Denosumab.

**Conclusion.** In real clinical practice, zoledronic acid has clinical and pharmacoeconomic advantages, especially in patients with expected low adherence to OP therapy.

**Keywords:** bone metabolism, type I collagen C-telopeptide, CTX-1, antiresorptive therapy, denosumab

**For citation:** Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Zavodovskii B.V. Advantages of zoledronic acid in the therapy of osteoporosis in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):136–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-066>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) является весьма распространенным заболеванием и представляет собой патологию костной ткани, характеризующуюся дисбалансом между процессами формирования и резорбции кости, сопровождающимся нарушением микроархитектоники костной ткани. В реальной клинической практике приходится учитывать, что развитие ОП значительно ухудшает качество жизни и серьезно угрожает здоровью не только самого пациента. Высокая распространенность тяжелых форм ОП с переломами, особенно тел позвонков и шейки бедра, оказывает большое социально-экономическое влияние и на семью пациента, и систему здравоохранения страны в целом [1]. В Европе риску развития ОП подвержены до 19% мужчин и до 30% женщин, а в США ежегодно регистрируется около 9 млн переломов, ассоциированных с ОП [2]. Низкоэнергетические переломы, связанные с ОП, приводят к росту инвалидизации пациентов, повышению смертности и затрат на здравоохранение [3, 4]. В связи с этим лечение и профилактика ОП-переломов имеют важное клиническое значение и для общественного здравоохранения.

В настоящее время на фармакологическом рынке представлен широкий спектр высокоэффективных лекарственных средств для лечения ОП. Современные методы лечения ОП можно разделить по механизму действия на антирезорбтивные и анаболические препараты. Антирезорбтивные средства уменьшают резорбцию костной ткани, вызывая апоптоз или ингибируя остеокласты. В то же время анаболические препараты усиливают процессы костеобразования. Наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения ОП в мире являются антирезорбтивные средства. Этот класс препаратов включает бисфосфонаты (БФ): золедроновую кислоту, ибандронат, алендронат, ризедронат, этидронат; селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM): ралоксифен и ингибитор RANK-лиганда деносумаб [5]. В России в реальной клинической практике для лечения тяжелых форм ОП чаще всего применяются препараты золедроновой кислоты и деносумаб [6].

Однако даже современные фармакологические средства не всегда позволяют решить клинические проблемы пациента. Кроме того, все существующие на сегодня методы лечения ОП имеют побочные эффекты. Так, например, прекращение введения деносумаба (независимо от длительности курса терапии) связано с быстрой потерей набранной костной массы, высока вероятность развития множественных переломов позвонков [7]. Над повышением эффективности и безопасности антирезорбтивной терапии ОП и усовершенствованием методов фармакологической коррекции нарушений костного обмена при ОП работают ведущие научные школы как в России, так и за рубежом. В последние годы были открыты и проходят клинические испытания несколько новых молекул и методов лечения ОП, об эффективности и безопасности которых говорить пока рано [8–13]. Кроме того, накапливаются данные о клинических особенностях и отдаленных результатах применения давно известных препаратов при длительном ведении больных ОП [14, 15]. Эффективность лечения ОП в значительной степени зависит от степени комплаентности пациента и выполнения им врачебных рекомендаций. По литературным данным, при лечении ОП приверженность пациентов терапии инъекционными препаратами выше, чем пероральными средствами [16, 17]. Однако, к сожалению, в реальной клинической практике больные ОП, получающие патогенетическую терапию даже в инъекционной форме, нередко сообщают о нарушении графика применения лекарственных средств. В связи с этим было запланировано и проведено настоящее исследование для изучения влияния комплаентности пациентов на эффективность наиболее часто применяемых для лечения ОП инъекционных антирезорбтивных препаратов.

**Цель исследования** – изучение приверженности терапии больных ОП и оценка влияния нарушения графика введения препаратов на клиническую эффективность золедроновой кислоты и ингибитора RANK-лиганда деносумаба при лечении постменопаузального и сенильного ОП в реальной клинической практике.



## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и одобрено локальным этическим комитетом.

**Дизайн исследования:** ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов двух медицинских центров г. Волгограда: Центра профилактики вторичных переломов на базе Городской клинической больницы №25 и Волгоградского центра диагностики и лечения остеопороза на базе Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского за 2019 г. с проспективным анализом приверженности терапии пациентов в течение трех лет (2020, 2021, 2022).

**I этап (0-й визит): ретроспективный анализ амбулаторных карт** пациентов за 2019 г. с целью отбора 300 пациенток, которым был впервые установлен диагноз ОП или остеопении с высоким риском переломов по индексу FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – инструмент оценки риска переломов) и была рекомендована патогенетическая терапия золедроновой кислотой или деносумабом.

**II этап (0-й визит): оценка приверженности терапии через 1, 2 и 3 года** от назначения патогенетической терапии методом ретроспективного анализа данных амбулаторных карт с регистрацией данных о повторном обследовании. Учитывались следующие данные:

- явка на повторное амбулаторное обследование;
- соблюдение рекомендаций по лечению (учитывали факт введения препаратов, регистрировали график введения, с целью контроля безопасности терапии учитывали наличие и степень тяжести нежелательных явлений);
- наличие новых переломов в течение года;
- проведение остеоденситометрии;
- выполнение лабораторного контроля.

**III этап: телефонный опрос (1-й визит)** с приглашением на амбулаторный прием **(2-й визит)**. Учитывались следующие данные:

- ответ на телефонный звонок, согласие на участие в опросе;
- явка на повторное амбулаторное обследование;
- соблюдение рекомендаций по лечению;
- наличие новых переломов в течение года;
- проведение остеоденситометрии;
- выполнение лабораторного контроля с исследованием костного метаболизма.

- **1-я конечная точка** – наличие/отсутствие новых низкоэнергетических переломов за период исследования;
- **2-я конечная точка** – динамика минеральной плотности костной ткани (МПК);
- **3-я конечная точка** – динамика показателей костного метаболизма.

**IV этап: статистическая обработка данных.**

**V этап: фармакоэкономический анализ курсовой стоимости терапии ОП.**

**VI этап: анализ полученных результатов.**

*Критерии включения в исследование:*

- женщины в менопаузе в возрасте 40 лет и старше;
- впервые установленный ОП по результатам рентгенологической двухэнергетической остеоденситометрии;
- высокий риск развития переломов по FRAX;
- впервые назначенная антирезорбтивная терапия в течение 2019 г.: золедроновая кислота (Остеостатикс®) 5 мг внутривенно капельно 1 раз в год или деносумаб (Пролиа®) 60 мг подкожно 1 раз в 6 мес.;
- способность и желание пациентки участвовать в исследовании;
- подписанное информированное согласие.

*Критерии исключения:*

- возраст менее 40 лет;
- мужской пол;
- заместительная менопаузальная гормональная терапия;
- вторичный ОП (прием глюкокортикоидов, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го, 2-го типа, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30, некомпенсированная патология щитовидной железы, целиакия);
- применение антирезорбтивных препаратов до исследования;
- неспособность и (или) нежелание пациента участвовать в исследовании.

Диагностика ОП осуществлялась методом рентгенологической двухэнергетической остеоденситометрии на аппарате Lunar DPX Pro (GE, США). 10-летний риск развития новых переломов оценивали с помощью программы (инструмента) FRAX. Уровень маркеров костного обмена определяли методом ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) с помощью коммерческих наборов.

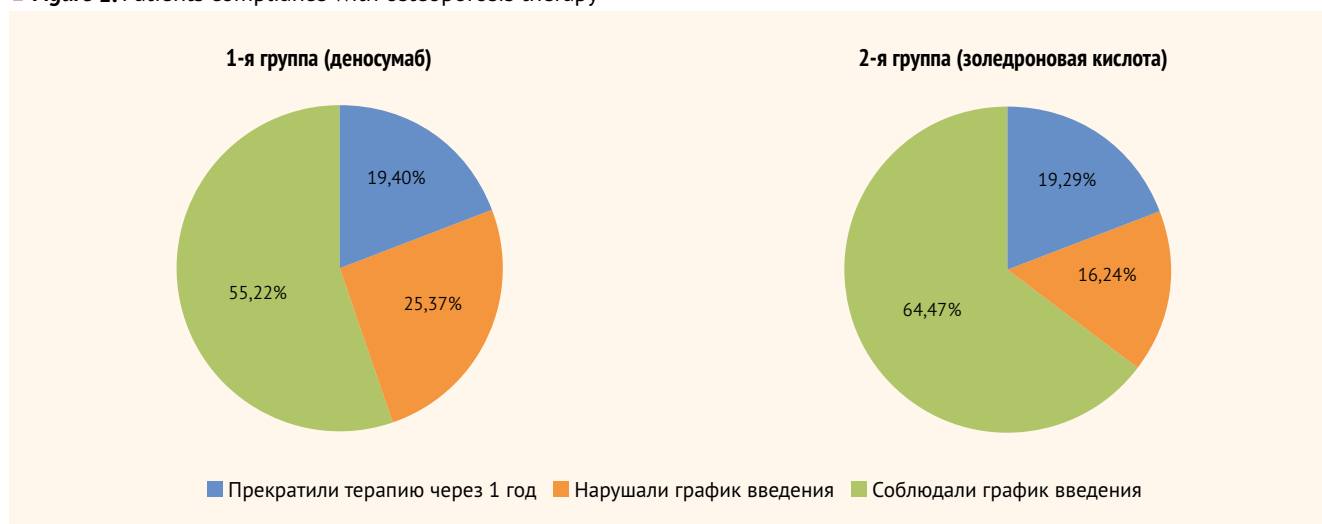
Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета STATISTICA 10.0 для Windows. В ходе исследования для выбора метода статистического анализа проводилась оценка нормальности распределения показателей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 300 пациенток Волгоградского центра диагностики и лечения остеопороза или Центра профилактики вторичных переломов, прошедших обследование в 2019 г., которым впервые был установлен диагноз ОП ( $T \leq -2,5$  SD и ниже или T-критерий  $\geq -2,4$  SD, но с наличием переломов в анамнезе) и была рекомендована патогенетическая терапия золедроновой кислотой или деносумабом. Окончательное решение о выборе препарата патогенетической терапии было предоставлено на усмотрение пациента. Средний возраст пациенток составил  $64,7 \pm 12,4$  года ( $M \pm m$ ).

При анализе амбулаторных карт было выявлено, что после установления диагноза и назначения терапии 12% (36) пациенток проигнорировали рекомендации врачей: не начали патогенетическую терапию и отказались от дальнейшего наблюдения, несмотря на предупреждение о высоком риске прогрессирования ОП и развития новых переломов. Эти пациентки составили группу

● **Рисунок 1.** Приверженность пациентов терапии остеопороза  
 ● **Figure 1.** Patients compliance with osteoporosis therapy



контроля. 88% (264) пациенток начали патогенетическую терапию. Из них 22,33% (от всех включенных в исследование, 67 пациенток) предпочли терапию деносумабом, они составили 1-ю группу наблюдения. 65,67% (197 пациенток) выбрали терапию золедроновой кислотой, эти пациентки составили 2-ю группу исследования.

Сравнение групп по полу, возрасту, исходному уровню Т-критерия поясничного отдела позвоночника, шейки бедра, бедренной кости в целом, а также количеству переломов в анамнезе на момент назначения терапии и включения в исследование статистически значимых отличий не выявило ( $p \geq 0,05$ ).

Дальнейший анализ показал, что 51 пациентка прекратила терапию антирезорбтивными препаратами через 1 год и не планировала продолжение терапии: 13 пациенток (19,4% от всех, получавших деносумаб) и 38 (19,29% от всех, получавших золедроновую кислоту). Таким образом, почти 20% пациенток, начавших терапию, не поняли или не учли рекомендации по длительности терапии и ежегодному обследованию в Волгоградском центре диагностики и лечения остеопороза.

Необходимо отметить, что даже из тех, кто продолжил терапию, многие (49 пациенток) нарушали график введения и опаздывали с очередным введением препарата более чем на 1 мес.: 17 пациенток 1-й группы (25,37% от всех получавших деносумаб) и 32 пациентки 2-й группы (16,24% от всех получавших золедроновую кислоту). Данные представлены на диаграмме (рис. 1).

Таким образом, полностью соблюдали рекомендации Волгоградского центра диагностики и лечения остеопороза лишь немногим более половины пациенток, получавших деносумаб, – 55,22% (37 пациенток), и 64,47% от всех получавших золедроновую кислоту (127 пациенток).

Между тем стоит отметить более позитивную картину по соблюдению врачебных рекомендаций по образу жизни и питанию. Так, 88% (264) пациенток прошли обучение в школе для больных ОП. Они принимали препараты или пищевые добавки с витамином D и кальцием на регулярной основе с незначительными отклонениями

от рекомендаций, 92% (276) пациенток соблюдали рекомендации по питанию. Многие следовали рекомендациям по образу жизни и физической активности: 71% (213) пациенток начали заниматься лечебной физкультурой, зарядкой или фитнесом, 82% (246) – регулярно гулять, а 94% (282) – стараться избегать травм.

#### Анализ влияния нарушений графика введения препаратов патогенетической терапии остеопороза на костный обмен

Процессы образования и разрушения костной ткани продолжают в живом организме непрерывно, в норме эти процессы сбалансированы с незначительным увеличением доли резорбции над синтезом во второй половине жизни. При ОП процессы резорбции (разрушения) костной ткани избыточно активны. Современные возможности лабораторной диагностики позволяют оценить степень нарушения костного метаболизма у пациента. В норме более 90% органического матрикса костной ткани составляет коллаген I типа. И одним из наиболее специфичных маркеров резорбции кости является продукт деградации коллагена I типа C-терминальный телопептид (CTX-1) (синонимы – b-Cross Laps, C-Telopeptide, Beta-Cross-Linked, Carboxyterminal Cross-linking Telopeptide of Bone Collagen, Collagen Cross-linked C-Telopeptide type I Collagen). Коллаген I типа синтезируется остеобластами в виде предшественника – проколлагена I типа. Это большая молекула, C- и N-концы которой отделяются после выброса проколлагена из клетки с помощью специфических пептидаз. В состав C-терминального пептида входит альфа-форма аспарагиновой кислоты, которая превращается в бета-форму (Бета-CrossLaps). Тест на определение уровня CTX-1 обладает высокой специфичностью, так как в сосудистое русло телопептиды попадают исключительно в процессе резорбции костной ткани. В клинической практике тест используется в диагностических целях и для контроля эффективности терапии патологии костной ткани. При физиологически или патологически увеличенной костной резорбции (в том числе при ОП) скорость деградации коллагена I типа возрастает и, соответственно, увеличивается содержание его

фрагментов в сыворотке. При эффективной патогенетической терапии ОП должно наблюдаться снижение уровня СТХ-1 через 3–6 мес. от ее начала.

В нашем исследовании был проведен анализ динамики уровня СТХ-1 в течение трех лет (36 мес.) в зависимости от степени приверженности терапии. В группе контроля (без терапии) уровень СТХ-1 в течение всего периода исследования оставался практически неизменным: на этапе включения –  $1,11 \pm 0,0588$  (СТХ-1 =  $M \pm m$ , где  $M$  – средний уровень СТХ-1,  $m$  – ошибка среднего) и к 36-му месяцу –  $1,13 \pm 0,0575$ .

В группе пациентов, прекративших лечение деносуомом, исходное значение после введения препарата падает с  $1,19 \pm 0,0779$  до  $0,6 \pm 0,0408$  (т.е. почти в 2 раза) и достаточно быстро нарастает при отмене терапии, достигая практически исходных значений к 36-му месяцу наблюдения –  $1,0 \pm 0,106$  ( $p \leq 0,01$ ). В случае нарушений графика введения деносуома весь период наблюдения отмечаются колебания уровня СТХ-1:  $1,18 \pm 0,0674$ ;  $0,518 \pm 0,0597$ ;  $0,952 \pm 0,0691$ ;  $0,79 \pm 0,0905$  ( $p \leq 0,05$ ), что подтверждает не только эффективность деносуома при повторном назначении, но и продолжающиеся нарушения приверженности терапии у одних и тех же пациентов. В группе соблюдающих режим терапии деносуомом отмечается резкое снижение значений СТХ-1 после первого года терапии с дальнейшим незначительным снижением маркера резорбции на фоне продолжающейся терапии:  $1,127 \pm 0,0567$ ;  $0,715 \pm 0,0229$ ;  $0,519 \pm 0,021$ ;  $0,408 \pm 0,0235$  ( $p \leq 0,01$ ).

Показатель СТХ-1 у пациентов на терапии золедроновой кислотой резко снижается во всех группах после 1-го года лечения: с  $1,086 \pm 0,057$ ;  $1,113 \pm 0,0624$ ;  $1,121 \pm 0,03$  до  $0,556 \pm 0,0323$ ;  $0,688 \pm 0,0281$ ;  $0,623 \pm 0,0141$  ( $p \leq 0,01$ ). При этом в группе прекративших терапию после одного введения и у нарушавших режим лечения уровень СТХ-1 к 3-му году практически не меняется:  $0,584 \pm 0,0237$  и  $0,58 \pm 0,0251$  ( $p \geq 0,05$ ), а в группе соблюдающих режим лечения максимально снижен к 36-му месяцу терапии:  $0,373 \pm 0,009$  ( $p \leq 0,01$ ).

Графики динамики СТХ-1 представлены на рис. 2. Из полученных результатов видно, что прекращение введения или отклонение от графика введения деносуома приводило к активации процессов костной резорбции и способствовало статистически значимому повышению уровня СТХ-1. В то же время отклонения от графика введения золедроновой кислоты не вызывали значимых изменений СТХ-1. Кроме того, сравнительный анализ показателей костной резорбции у пациентов, получавших оригинальный препарат золедроновой кислоты и отечественного производства, не выявил статистически значимых отличий, т.е. препараты продемонстрировали сопоставимую антирезорбтивную активность.

#### Фармакоэкономический анализ стоимости курса патогенетической терапии остеопороза

При назначении патогенетической терапии ОП нужно учитывать, что комплаентность пациентов зависит не только от эффективности лекарственных средств, но и их доступности. Применение золедроновой кислоты или

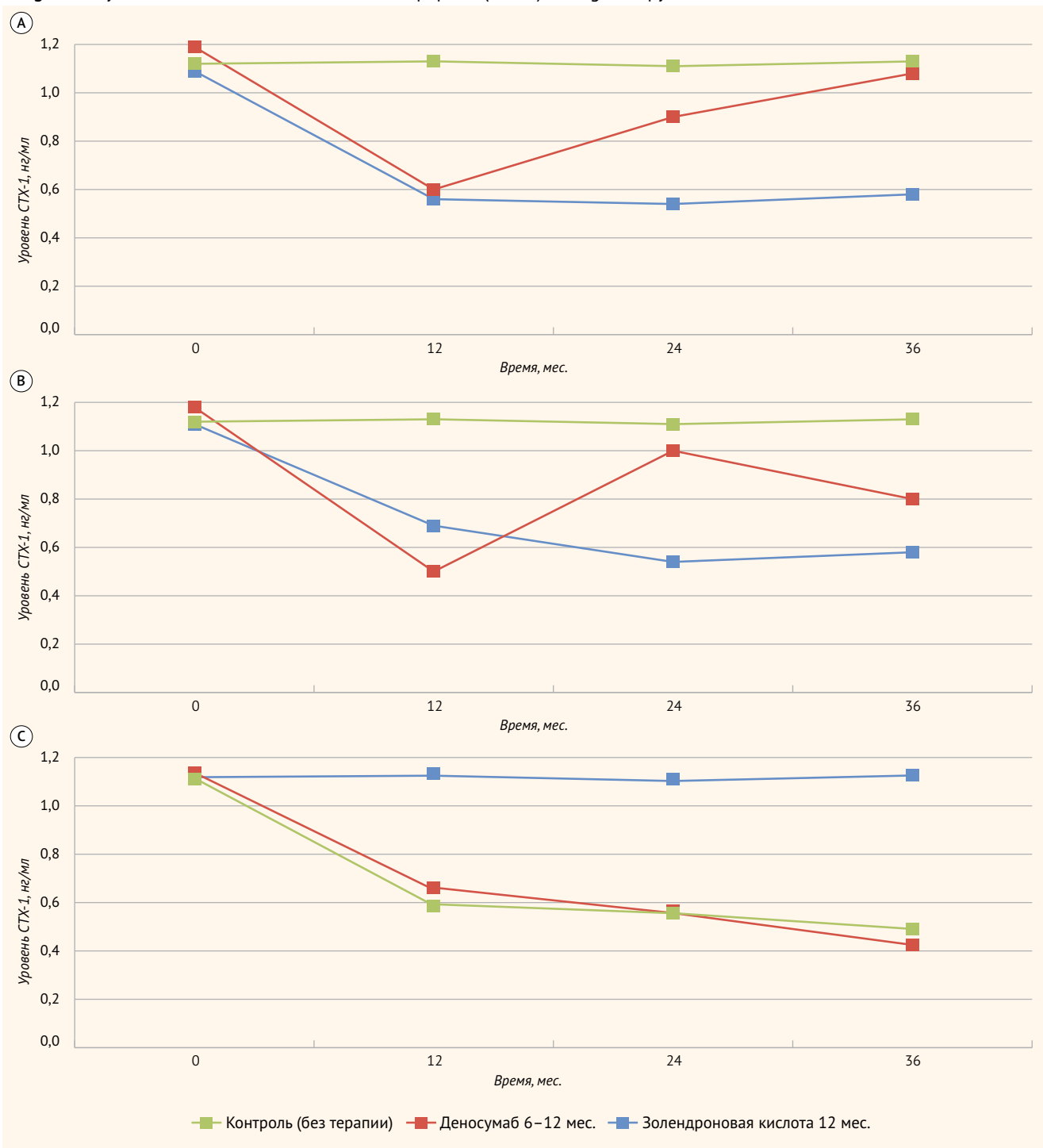
деносуома для лечения ОП сопряжено с довольно высокими затратами для пациента или системы здравоохранения. Государственная программа импортозамещения зарубежных лекарственных средств позволяет уменьшить затраты на терапию ОП при сохранении эффективности.

В рамках нашего исследования был проведен фармакоэкономический анализ стоимости курсовой терапии ОП. В анализ были включены дополнительные затраты – стоимость введения препарата. Затраты на приобретение препаратов кальция и витамина D не включались, так как независимо от выбора патогенетического препарата у большинства пациентов эта терапия была идентичной. Стоимость курса патогенетической терапии рассчитывали в рублях по ценам в аптеках города и интернет-аптеках на 15.02.2023 г. на минимальный курс в течение трех лет. Данные представлены в таблице. Как видно из представленных расчетов, стоимость лечения золедроновой кислотой отечественного производства (Остеостатикс) почти в 3 раза ниже, чем деносуомом.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве клинических исследований деносуом имеет неоспоримое преимущество по положительному влиянию на МПК по сравнению с БФ, особенно в долгосрочной перспективе [14, 17]. В 2015 г. группой международных экспертов в рамках исследования FREEDOM было показано, что МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости неуклонно повышается в течение всего периода терапии. Частота вертебральных и невертебральных переломов оставалась низкой во время терапии. Высокая эффективность и низкая частота побочных эффектов способствовали широкому внедрению препарата в клиническую практику. Основные опасения при исследовании деносуома были связаны с увеличением риска инфекций, развитием остеонекроза челюсти, которые в результате наблюдения за пациентами оказались менее значимыми, чем представлялось ранее. Учитывая знание об обратимости эффекта деносуома на костную ткань, было рекомендовано назначать его на длительный период или пожизненно. О возможности предотвращения потери эффекта и необходимости назначения БФ после отмены деносуома начали активно говорить с 2017 г. [18]. В результате исследований было выявлено, что при отмене препарата через 2 года лечения маркеры костного обмена и МПК возвращались к исходному состоянию за 12 мес. Возобновление терапии приводило к подавлению маркеров костного обмена и повторной прибавке МПК [19, 20]. Минусом проводимых исследований являлся непродолжительный период наблюдения за пациентами после отмены препарата, активный мониторинг за соблюдением рекомендаций лечащего врача. Повторные визиты на обследование способствовали высокой приверженности терапии ОП в исследованиях. По мере увеличения частоты назначений деносуома в реальной клинической практике эйфория по поводу положительных эффектов этого препарата начала уменьшаться в связи с повышением частоты переломов позвонков после отмены деносуома по разным причинам.

Рисунок 2. Динамика уровня С-терминального телопептида (СТХ-1) на фоне терапии  
 Figure 2. Dynamics of the level of C-terminal telopeptide (CTX-1) during therapy



А – прекратившие терапию в течение 12 месяцев; В – нарушавшие график введения препаратов; С – соблюдавшие график введения препаратов.

По нашему опыту, чаще всего пациенты просто прекращали лечение через 1–2 года терапии самостоятельно, посчитав, что чувствуют себя хорошо, кальций крови в норме и терапия им больше не требуется. Иногда лечение отменяли специалисты первичного звена, посчитав срок терапии достаточным. Учитывая стоимость терапии деносумабом, к 2017 г. количество пациентов на терапии им в г. Волгограде было относительно небольшим. Тем не менее в последние годы на консультацию в Волгоградский центр

диагностики и лечения остеопороза стали обращаться пациенты с компрессионными переломами тел позвонков после 1–2-годичного перерыва в лечении деносумабом. Доказано, что через 1–3 года регулярной терапии деносумабом (2–6 введений) и через 12 мес. после его отмены (что равносильно пропуску всего 1 введения) маркеры костного обмена и МПК возвращаются к исходному состоянию. При возобновлении терапии данные показатели начинают восстанавливаться [21], что подтвердило и наше исследование.



● **Таблица.** Анализ стоимости трехлетнего курса патогенетической терапии остеопороза

● **Table.** Analysis of the cost of a three-year course of pathogenetic therapy of osteoporosis

Показатель	Деносумаб, раствор для подкожного введения, преднаполненный шприц	Золендроновая кислота, раствор для инфузий, флакон
Лекарственное средство	Пролиа 60 мг/мл – 1 мл	Остеостатикс 5 мг / 100 мл
Фирма-производитель	Амджен Европа, Нидерланды / Амджен Мэньофэкчуринг, США	Фарм-Синтез / ДЕКО, Россия
Кратность введения	1 раз в 6 мес.	1 раз в 12 мес.
Способ введения	Подкожная инъекция	Внутривенная инфузия
Стоимость 1-го введения препарата, руб.	170–250	490–520
Цена 1 упаковки, руб.	13 463–15 080	9282–10 400
Стоимость курса на 3 года лечения, руб.	81 798–91 980	29 316–32 760

В рамках исследования FREEDOM также оценивалась частота переломов у пациентов, не получавших патогенетическую терапию вообще или после отмены деносумаба. После прекращения приема деносумаба у одинакового числа пациентов в обеих группах был новый перелом (9% – плацебо, 7% – деносумаб), в результате чего частота переломов на 100 испытуемых-лет составила 13,5 для плацебо и 9,7 – для деносумаба (относительный риск 0,82 (95%-й доверительный интервал 0,49–1,38)), скорректированная с учетом возраста и общего Т-балла МПК тазобедренного сустава на исходном уровне. Не было явной разницы в характере возникновения переломов между группами в течение периода отсутствия лечения. Исходя из полученных данных сначала был сделан вывод о том, что риск переломов после прекращения лечения деносумабом по сравнению с плацебо в течение 24 мес. без лечения, вероятно, не увеличивается [22, 23]. Позже интерпретация данных исследования несколько изменилась на формулировку «риск множественных переломов позвонков может быть увеличен при прекращении приема деносумаба из-за увеличения отдачи» [14], и эксперты Европейского общества кальцификации тканей рекомендовали принять решение о назначении альтернативной терапии после лечения деносумабом во избежание быстрой потери МПК и потенциального эффекта отмены в отношении риска переломов тел позвонков.

С 2017 г. при назначении деносумаба в рекомендациях по лечению мы обязательно указываем, что прекращение терапии данным препаратом без обязательного введения золендроновой кислоты в конце курса лечения может привести к потере эффекта лечения и повышению риска переломов. Несмотря на наличие данной фразы в заключении и длительную беседу с пациентами на этапе назначения терапии, в нашей практике регулярно встре-

чаются пациенты, нарушающие режим введения деносумаба. Особенно часто данные нарушения режима терапии стали отмечаться с 2020 г., когда впервые в нашей стране был введен режим изоляции из-за эпидемии новой коронавирусной инфекции. В связи с накапливающимися данными по потере костной массы после отмены деносумаба 24 мая 2018 г. на Экспертном совете Российской ассоциации по остеопорозу в Санкт-Петербурге была принята резолюция с рекомендацией назначения таблетированных БФ или золендроновой кислоты после прекращения лечения деносумабом [15]. С 2021 г. в клинических рекомендациях по ОП, утвержденных Минздравом России, уже рекомендовано назначение таблетированных БФ сразу через 6 мес. после последней инъекции деносумаба, а введение золендроновой кислоты – примерно через 8 мес. после последней инъекции деносумаба [24].

Врач при выборе лекарственного средства для лечения ОП прежде всего ориентируется на клинические особенности течения заболевания у конкретного пациента: степень снижения МПК, наличие и количество переломов, сопутствующая патология. Пациента же в первую очередь интересует стоимость лечения, удобство способа и кратность введения препарата. Известно, что назначение патогенетической терапии ОП с применением золендроновой кислоты или деносумаба сопряжено с относительно высокими единовременными затратами для пациента на приобретение препарата. Теоретически деносумаб и золендроновая кислота могут быть получены пациентом в рамках льготного лекарственного обеспечения или по программе обеспечения лекарственными средствами в стационаре по клинко-статистической группе. Однако в реальной клинической практике, к сожалению, в настоящее время основная масса пациентов с ОП приобретают лекарственные средства за свой счет. В этих условиях особое значение приобрела Государственная программа импортозамещения зарубежных лекарственных средств, позволяющая снизить затраты на лечение как для конкретного пациента, так и для системы здравоохранения страны в целом.

В рамках нашего исследования был проведен фармакоэкономический анализ стоимости патогенетического лечения ОП. При проведении этого анализа учитывали, что сопутствующая базисная терапия ОП препаратами кальция и витамина D независимо от выбора патогенетического препарата у большинства пациентов идентична. Отличия здесь определяются лишь индивидуальной потребностью и предпочтениями конкретного пациента в дозе и форме препаратов кальция с учетом его потребления с пищей и поддерживающих дозировок холекальциферола в зависимости от исходных значений уровня 25(ОН) витамина D и индекса массы тела. В связи с этим в фармакоэкономический анализ данного исследования не включались затраты на приобретение препаратов кальция и витамина D. Расчет стоимости производился в рублях по ценам в аптеках г. Волгограда и интернет-аптеках на 15.02.2023 г. на 1 и 3 года терапии. Из представленных расчетов видно, что стоимость схемы лечения ОП оригинальной золендроновой кислотой в 2 раза ниже, чем деносумабом. При

применении препарата золедроновой кислоты отечественного производства (Остеостатикс®) – почти в 3 раза дешевле, чем деносунабом.

Однако выбор лекарственного средства пациентом и по нашим данным, и по данным опросов пациентов, представленных в литературе, определяется не только стоимостью лечения. Большое значение при выборе препарата имеет и способ введения. Так, для некоторых пациентов и (или) их родственников решающее значение имеет то, что для подкожной инъекции не требуется госпитализация и обращение в дневной стационар. Такие пациенты предпочитают деносунаб, несмотря на большую стоимость препарата и более частое введение в течение года. Особенно актуальным такой вид введения лекарственных препаратов стал в период эпидемии новой коронавирусной инфекции. Однако в то же время в связи с режимом изоляции наблюдалось резкое увеличение случаев нарушений режима лечения (несвоевременное проведение инъекции/инфузии, пропуск инъекции/инфузии, полный отказ от продолжения терапии). Так, наше исследование доказало, что лишь около 55% пациентов полностью соблюдают врачебные рекомендации.

В этих условиях (в случае нарушений приверженности терапии) на первый план выходят фармакодинамические преимущества золедроновой кислоты перед деносунабом. Известно, что за счет высокого сродства к минерализованной костной ткани после внутривенного введения препарат быстро встраивается в кость, преимущественно в зоны активного ремоделирования и может оставаться там годами, что подтверждается результатами многих исследований [25–28]. Происходит это благодаря высокой аффинности золедроновой кислоты к активному центру фермента остеокластов фанезилпирофосфат-синтетазы, что определяет сродство препарата с костной тканью, его устойчивость к изменениям, стабильность и длительный период действия препарата [29–31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов, получавших золедроновую кислоту (как в виде оригинального препарата, так и дженерика отечественного производства) не было отмечено значимых отрицатель-

ных изменений МПК и (или) роста показателей костной резорбции, несмотря на нарушения графика введения препарата. В то же время у пациентов, инициировавших терапию деносунабом, ситуация с отрицательной динамикой этих показателей была объективно хуже. Даже при незначительном отклонении на 1–2 мес. от графика введения деносунаба наблюдалось увеличение показателей костной резорбции (в первую очередь продуктов деградации коллагена I типа – С-терминального телопептида). Как показали результаты нашего исследования, повторная разъяснительная работа среди пациентов по рискам нарушения режима введения деносунаба повышает приверженность терапии только у части пациентов, нарушения режима введения препарата или пропуски сохраняются. БФ отличаются длительным периодом нахождения в костном матриксе, за счет чего сохраняется определенный период последствия золедроновой кислоты. Антирезорбтивная активность оригинального препарата золедроновой кислоты и препарата отечественного производства Остеостатикс® была сопоставимой, а отличия – статистически незначимыми ( $p \geq 0,5$ ). Однократное введение золедроновой кислоты в течение года способствует большей приверженности терапии не только за счет кратности. Большинству пациентов импонирует привязка введения препарата к ежегодному инструментальному и лабораторному обследованию в Волгоградском центре диагностики и лечения остеопороза. Кроме того, стоимость курсового лечения золедроновой кислотой в 2–3 раза ниже, чем деносунабом. Учитывая низкую приверженность терапии ОП в реальной клинической практике, мы считаем, что при выборе патогенетического препарата, особенно при нарушениях когнитивного статуса у одиноких пациентов (или при отсутствии заинтересованного в результатах терапии родственника/помощника) наиболее правильно делать выбор в пользу золедроновой кислоты. Также мы считаем, что даже при однократном нарушении режима введения деносунаба при отсутствии противопоказаний целесообразно рекомендовать больному ОП продолжить лечение золедроновой кислотой.



Поступила / Received 09.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

## Список литературы / References

1. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155–168. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>.
2. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B. et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>.
3. Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3).
4. Belova K., Akhatov A., Bublik E., Gladkova E., Gordzeladze K., Dudinskaia E. et al. P753 Assessment of quality of life in patients with low-energy fractures using the Russian national registry for the patients enrolled into fracture liaison services. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(Suppl. 1):S360–S361. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02147-3>.
5. Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Гурьянова Е.А., Заводовский Б.В., Шамитова Е.Н. Мужской остеопороз – медицинская или социальная проблема? *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(1). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28556>.
6. Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Guryanova E.A., Zavadovsky B.V., Shamitova E.N. Is male osteoporosis a medical or social problem? *Modern Problems of Science and Education*. 2019;(1). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28556>.
7. Migliorini F., Maffulli N., Colarossi G., Eschweiler J., Tingart M., Betsch M. Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):533. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02678-x>.
8. Gladkova E., Lesnyak O., Ershova O., Skripnikova I., Anoshenkova O., Akhverdyan Yu.R. et al. Comparative assessment of the clinical and cost-effectiveness of two approaches to identify patients at high risk of fractures. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(Suppl. 1):S317–S318. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02147-3>.

7. Tutaworn T., Nieves J.W., Wang Z., Levin J.E., Yoo J.E., Lane J.M. Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risendronate: a retrospective study. *Osteoporos Int.* 2023;34(3):573–584. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06648-9>.
8. Zheng K., Bai J., Yang H., Xu Y., Pan G., Wang H., Geng D. Nanomaterial-assisted theranosis of bone diseases. *Bioact Mater.* 2022;24:263–312. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.10.014>.
9. Zhang P., Ye J., Dai J., Wang Y., Chen G., Hu J. et al. Gallic acid inhibits osteoclastogenesis and prevents ovariectomy-induced bone loss. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:963237. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.963237>.
10. Zhang H., Wu S., Chen W., Hu Y., Geng Z., Su J. Bone/cartilage targeted hydrogel: Strategies and applications. *Bioact Mater.* 2022;23:156–169. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.10.028>.
11. Guo J., Wang F., Hu Y., Luo Y., Wei Y., Xu K. et al. Exosome-based bone-targeting drug delivery alleviates impaired osteoblastic bone formation and bone loss in inflammatory bowel diseases. *Cell Rep Med.* 2023;4(1):100881. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100881>.
12. Wang J., Shang P. Static magnetic field: A potential tool of controlling stem cells fates for stem cell therapy in osteoporosis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2023;178:91–102. <https://doi.org/10.1016/j.pbimolbio.2022.12.007>.
13. Zhang W., Luo Y., Xu J., Guo C., Shi J., Li L. et al. The Possible Role of Electrical Stimulation in Osteoporosis: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(1):121. <https://doi.org/10.3390/medicina59010121>.
14. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Guafabens N. et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>.
15. Белая Ж.Е., Билезикян Л.Р., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С. и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносуаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). *Остеопороз и остеопатии.* 2018;21(1):17–22. <https://doi.org/10.14341/osteo9760>.  
Белая Ж.Е., Билезикян Л.Р., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С. et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(1):17–22. <https://doi.org/10.14341/osteo9760>.
16. Торопцова Н.В. Лечение больных остеопорозом: вопросы длительности, приверженности и замены терапии. *Современная ревматология.* 2018;12(4):59–64. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-59-64>.  
Tоропцова Н.В. Treatment of patients with osteoporosis: issues of therapy duration, adherence, and replacement. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(4):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-59-64>.
17. Компания «Амджен». Современные возможности терапии остеопороза. VIII Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». Сателлитный симпозиум компании «Амджен». *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(25):58–66. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/sovmennyye\\_vozmozhnosti\\_terapii\\_osteoporoza\\_viii\\_natsionalnyy\\_kongress\\_endokrinologov\\_personaliziro.html](https://umedp.ru/articles/sovmennyye_vozmozhnosti_terapii_osteoporoza_viii_natsionalnyy_kongress_endokrinologov_personaliziro.html).  
Amgen Company. Modern possibilities of osteoporosis therapy. 8<sup>th</sup> National Congress of Endocrinologists "Personalized Medicine and Practical Health Care". Amgen satellite symposium. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(25):58–66. (In Russ.) Available at: [https://umedp.ru/articles/sovmennyye\\_vozmozhnosti\\_terapii\\_osteoporoza\\_viii\\_natsionalnyy\\_kongress\\_endokrinologov\\_personaliziro.html](https://umedp.ru/articles/sovmennyye_vozmozhnosti_terapii_osteoporoza_viii_natsionalnyy_kongress_endokrinologov_personaliziro.html).
18. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Guafabens N. et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>.
19. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносуаба). *Остеопороз и остеопатии.* 2011;14(2):23–26. <https://doi.org/10.14341/osteo2011223-26>.
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. New directions in the treatment of osteoporosis – the use of monoclonal human antibodies to RANKL (denosumab). *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2011;14(2):23–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo2011223-26>.
20. Лесняк О.М. (ред.). *Остеопороз: руководство для врачей.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с.  
Lesnyak O.M. (ed.). *Osteoporosis: a guide for physicians.* Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 464 p. (In Russ.)
21. Bone H.G., Bolognese M.A., Yuen C.K., Kendler D.L., Miller P.D., Yang Y.C. et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):972–980. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1502>.
22. Brown J.P., Roux C., Törring O., Ho P.R., Beck Jensen J.E., Gilchrist N. et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res.* 2013;28(4):746–752. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1808>.
23. Bone H.G., Chapurlat R., Brandi M.L., Brown J.P., Czerwinski E., Krieg M.A. et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4483–4492. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1597>.
24. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.Б., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. *Остеопороз: клинические рекомендации.* М.; 2021. 105 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87_4).  
Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. et al. *Osteoporosis: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 105 p. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87_4).
25. Якушевская О.В. Протективный эффект золедроновой кислоты при переходе от длительной терапии остеопороза деносуабом. *Медицинский совет.* 2020;(21):185–191. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-185-191>.  
Yakushevskaya O.V. Potential protective effect of zoledronic acid when switching from long-term therapy of osteoporosis with denosumab. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(21):185–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-185-191>.
26. Кит О.И., Шлык О.С., Гуськова Н.К., Максимова Н.А., Ващенко Л.Н., Дашкова И.Р. и др. Оценка эффективности остеомоделирующей терапии у больных с гормонально-зависимым раком молочной железы. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;(3). <https://doi.org/10.17513/spno.30695>.  
Kit O.I., Shlyk O.S., Guskova N.K., Maksimova N.A., Vashchenko L.N., Dashkova I.R. et al. Evaluation of the effectiveness of osteomodeling therapy in patients with hormone-dependent breast cancer. *Modern Problems of Science and Education.* 2021;(3). (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.30695>.
27. Bone H.G., Wagman R.B., Brandi M.L., Brown J.P., Chapurlat R., Cummings S.R. et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513–523. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9).
28. Anagnostis P., Paschou S.A., Mintzioti 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>.
29. Popp A.W., Zysset P.K., Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1917–1921. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3458-6>.
30. Tsourdi E., Zillikens M.C., Meier C., Body J.J., Gonzalez Rodriguez E., Anastasilakis A.D. et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):264–281. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa756>.
31. Koldkjær Sølling A.S., Harsløf T., Kaal A., Reinmark L., Langdahl B. Hypercalcemia after discontinuation of long-term denosumab treatment. *Osteoporos Int.* 2016;27(7):2383–2386. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3535-5>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Сивордова Л.Е.

Написание текста – Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В.

Сбор и обработка материала – Папичев Е.В.

Обзор литературы – Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р.

Статистическая обработка – Полякова Ю.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.

### Contribution of authors:

Concept of the article – Larissa E. Sivordova

Text development – Larissa E. Sivordova, Yuliya V. Polyakova

Collection and processing of material – Eugene V. Papichev

Literature review – Larissa E. Sivordova, Yuriy R. Akhverdyan

Statistical processing – Yuliya V. Polyakova

Approval of the final version of the article – Larissa E. Sivordova, Yuliya V. Polyakova, Eugene V. Papichev, Yuriy R. Akhverdyan, Boris V. Zavadovskii

**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. Землячки, д. 76; Author 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. Землячки, д. 76; Author ID: 367822, 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. Землячки, д. 76; Researcher 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. Землячки, д. 76; 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. Землячки, д. 76; pebma@mail.ru

**Information about the authors:**

**Larissa E. Sivordova**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Author ID: 367822, Resercher ID: E-4103-2016; seeword@mail.ru

**Yuliya V. Polyakova**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Author ID: 367822, Resercher ID: J-6669-2017; jpolyakova@yandex.ru

**Eugene V. Papichev**, Researcher, Laboratory of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Researcher ID: E-4103-2016; E\_papichev@mail.ru

**Yuriy R. Akhverdyan**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; doctor\_2001@mail.ru

**Boris V. Zavodovskii**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; pebma@mail.ru



## Сложности в лечении первичного остеоартрита

**И.Б. Башкова**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, [innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

**Е.И. Бусалаева**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>, [busa-elena@yandex.ru](mailto:busa-elena@yandex.ru)

<sup>1</sup> Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

<sup>2</sup> Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары); 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33

<sup>3</sup> Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

### Резюме

Ведение пациентов с первичным остеоартритом (ОА) нередко представляет сложную задачу, связанную с особенностями течения заболевания, коморбидностью, низкой комплаентностью пациентов, в том числе к симптоматическим препаратам замедленного действия (SYSADOA). Более половины опрошенных практикующих врачей (62,2%) выражают сомнения в приверженности больных к лечению SYSADOA. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует сложности в лечении первичного ОА у пациентки с коморбидностью и низкой комплаентностью. Трехлетняя курсовая терапия пероральными SYSADOA не оказала достаточного эффекта, в патологический процесс вовлекались все новые суставы. При этом у пациентки отсутствовала приверженность не только к длительному и регулярному приему препаратов внутрь, но и к длительному курсовому лечению парентеральными формами. В этой связи больной был предложен более короткий курс терапии (10 инъекций) препаратом из группы SYSADOA, активным компонентом которого является биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы (Амбене® Био), созданный по уникальной запатентованной технологии. В литературе имеются данные по исследованиям препарата и его клинической эффективности. В описываемом случае короткий курс терапии способствовал повышению приверженности к лечению. Повторный курс из 10 инъекций через день осуществлен через 6 месяцев. При этом пациентка отказалась от приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Субъективное улучшение подтверждено лабораторно и инструментально.

**Ключевые слова:** остеоартрит, коморбидность, симптоматические препараты замедленного действия, биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы, Амбене® Био

**Для цитирования:** Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. Сложности в лечении первичного остеоартрита. *Медицинский совет*. 2023;17(3):147–155. <https://doi.org/10.21518/ms2023-078>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Difficulties in the treatment of primary osteoarthritis

**Inna B. Bashkova**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, [innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

**Elena I. Busalaeva**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>, [busa-elena@yandex.ru](mailto:busa-elena@yandex.ru)

<sup>1</sup> Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia

<sup>2</sup> Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia

<sup>3</sup> Institute for the Improvement of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia

### Abstract

Management of patients with primary osteoarthritis (OA) is often a difficult task due to the specifics of the course of the disease, comorbidity, and low compliance of patients to treatment methods, including symptomatic slow acting drugs (SYSADOA). More than half of the surveyed practitioners (62.2%) express doubts about patients' adherence to SYSADOA treatment. The described clinical observation demonstrates difficulties in the treatment of primary OA in a patient with comorbidity and low compliance. A three-year course therapy of orally administered SYSADOA did not have a significant effect, and new joints were involved in the process. Thus, the patient was offered a shorter course of therapy (10 injections) with a drug from the SYSADOA group. Its active component is a bioactive extract from a small sea fish (Ambene® Bio), created using a unique patented technology. There have been studies of the drug and its clinical efficacy described in literature. In the described case, a short course of therapy contributed to an increase in compliance to treatment. A repeated course of 10 injections every other day was carried out after 6 months. At the same time, the patient refused to take non-steroidal anti-inflammatory drugs. Subjective improvement was confirmed by laboratory and instrumental methods.

**Keywords:** osteoarthritis, comorbidity, symptomatic slow acting drugs, bioactive extract from small sea fish, Ambene® Bio

**For citation:** Bashkova I.B., Busalaeva E.I. Difficulties in the treatment of primary osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-078>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – самое распространенное на сегодняшний день хроническое прогрессирующее заболевание суставов, связанное с высокой частотой развития болевого синдрома, наступлением инвалидности и повышенным риском смерти вследствие наличия коморбидных состояний [1, 2]. ОА – одна из основных причин преждевременной потери трудоспособности, по мере прогрессирования заболевания из-за боли в суставах и развития функциональной недостаточности существенно снижается качество жизни [3, 4]. Учитывая общее старение популяции, эпидемиологи ожидают увеличение числа больных ОА к 2030 г. до 400 млн человек [5]. В России частота ОА составляет 13% [6]. После 45 лет ОА коленного сустава встречается более чем у 20% женщин и 14,1% мужчин, достигая 70% в возрастной группе старше 65 лет.

Поскольку в настоящее время не существует терапии, способной изменить естественное течение ОА, то фокус в лечении направлен на снижение выраженности болевого синдрома, сохранение функции пораженных суставов и качества жизни пациента с использованием широкого арсенала немедикаментозных и фармакологических средств [2, 7, 8]. Медикаментозная терапия ОА направлена на купирование болей и базируется на применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с учетом коморбидности в минимально эффективной дозе и с максимально коротким курсом в соответствии с положениями клинических рекомендаций и симптоматических препаратов замедленного действия (*Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis*; SYSADOA). SYSADOA – класс препаратов, которые положительно влияют на симптомы ОА и обладают доказанным болезнью-модифицирующим действием при длительном применении и собственным анальгетическим эффектом [8–12]. От НПВП их отличает более медленное развитие эффекта и выраженное последствие, т. е. терапевтический эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после отмены. Эти препараты характеризуются высокой степенью безопасности, поэтому их долгосрочное применение является наиболее перспективным [1, 2, 7, 11–16].

Для иллюстрации сказанному с согласия пациента приведем пример из нашей клинической практики.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., 58 лет, медсестра, направлена на консультацию к врачу-ревматологу с жалобами на ноющие боли в коленных суставах, возникающие во второй половине дня после физической нагрузки, эпизодически – в первой половине ночи. В последний месяц отметила изменение характера болей в правом коленном суставе – боли в суставе стали беспокоить по утрам в момент пробуждения, сопровождалась утренней скованностью в пределах 30–45 мин., появилась припухлость правого коленного сустава, затруднительными стали подъемы и спуски по лестнице, ходьба по пересеченной местности. Интенсивность болей в коленных суставах при движении,

оцененная с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), составила 55 мм, в покое – 65 мм (преимущественно за счет правого коленного сустава).

Из анамнеза заболевания. Считает себя больной с мая 2018 г., когда впервые в возрасте 53 лет отметила появление ноющих болей в правом коленном суставе после интенсивной физической нагрузки. Пациентка за медицинской помощью обращаться не стала, самостоятельно решила провести курс локальной (накожной) терапии гелями на основе НПВП с нанесением топических средств на область правого коленного сустава 2 раза в день, при физической нагрузке использовала ношение эластичного наколенника. Спустя 2 недели отметила улучшение состояния. Однако в последующем боли периодически возобновлялись после физической нагрузки.

Присоединение болей в контралатеральном коленном суставе, также механического характера, отметила весной 2019 г., что послужило поводом для первичного обращения к врачу-терапевту по месту жительства. При проведении стандартного лабораторного общетерапевтического исследования признаков воспалительной активности выявлено не было. Рекомендовано проведение рентгенографии коленных суставов в прямой проекции (май 2019 г.), по результатам которой отмечено незначительное сужение суставной щели обоих коленных суставов в медиальных отделах. С учетом клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных пациентке был поставлен диагноз первичного ОА с преимущественным поражением коленных суставов I рентгенологической стадии (по классификации Келлгрена – Лоуренса). Рекомендовано проведение курса терапии НПВП (мелоксикам 15 мг/сут) и комбинированными пероральными препаратами, содержащими хондроитина сульфат и глюкозамина гидрохлорид. Последний препарат пациентка принимала на протяжении 3 мес., по окончании курса лечения отметила улучшение состояния.

В последующие 2 года больная отмечала сезонные обострения гонартроза, для купирования болевого синдрома использовала НПВП (мелоксикам 15 мг/сут), проводилось физиотерапевтическое лечение. По рекомендации, данной врачом-терапевтом еще при первом визите, пациентка 2 раза в год принимала комбинированные пероральные препараты, содержащие хондроитина сульфат и глюкозамина гидрохлорид в рекомендуемых средних терапевтических дозах, продолжительность каждого курса терапии колебалась в пределах от 3 до 4 мес. Несмотря на регулярное курсовое лечение, стала замечать изменение формы суставов, в частности, появление вальгусной деформации плюснефаланговых суставов 1-х пальцев обеих стоп, более выраженной слева, а также изменение формы 2–3-х пальцев кистей в области дистальных межфаланговых суставов, что сопровождалось появлением боли и незначительной припухлости. Присоединение новых локализаций болезни послужило поводом для обращения к врачу травматологу-ортопеду. На контрольной рентгенограмме коленных суставов, выполненной в июне 2021 г., отмечалась отрицательная динамика в виде большего сужения суставной щели (более

чем на  $\frac{1}{3}$ , но менее чем на  $\frac{2}{3}$  по сравнению с нормальной шириной сустава), преимущественно в медиальных отделах, и появления небольших остеофитов на краях суставных поверхностей бедренной и большеберцовой костей, что соответствовало II рентгенологической стадии ОА по классификации Келлгрена – Лоуренса. На рентгенограмме суставов кистей в прямой проекции также выявлялись начальные проявления остеоартроза в виде небольших заострений краев суставных поверхностей эпифизов костей, образующих дистальные межфаланговые суставы 2–3-х пальцев кистей с обеих сторон, определялся незначительный субхондральный остеосклероз при слегка суженной суставной щели. На рентгенограмме дистальных отделов стоп в прямой проекции отмечена вальгусная девиация на уровне 1-х плюснефаланговых суставов, более выраженная слева. Учитывая недостаточный структурно-модифицирующий эффект от применения пероральных SYSADOA, травматологом-ортопедом предложено внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты в полость обоих коленных суставов, однако пациентка категорически отказалась от проведения данной лечебной процедуры, мотивируя свой отказ «дороговизной лечения». Пациентке рекомендовано снижение массы тела (на тот момент индекс массы тела (ИМТ) составил  $29,8 \text{ кг/м}^2$ ), ношение ортопедических стелек, прием НПВП (в частности, диклофенака  $150 \text{ мг/сут}$  под прикрытием ингибиторов протонного насоса в течение 2 нед.) и диацереина в начальной дозе  $50 \text{ мг/сут}$  в первые 4 нед. приема с последующим повышением суточной дозы препарата до  $100 \text{ мг}$  в случае удовлетворительной переносимости лекарственного средства. Спустя неделю после отмены диклофенака у пациентки вновь появились боли в периферических суставах, что потребовало повторного назначения НПВП, который пациентка старалась принимать в режиме «по требованию», опасаясь развития побочных эффектов. При проведении биохимического анализа крови через 6 нед. от начала терапии впервые было отмечено повышение уровня печеночных трансаминаз в 4,5 раза, что послужило поводом отказа пациентки от дальнейшего приема диацереина.

В сентябре 2021 г. пациентка впервые после интенсивной физической нагрузки отметила появление припухлости правого коленного сустава. Больная обратилась на прием к врачу-терапевту по месту жительства. На момент осмотра у пациентки имела место незначительная деформация пораженного сустава без явлений локальных гипертермии и гиперемии, выявлены узелковая деформация в области дистальных межфаланговых суставов 2–3-х пальцев обеих кистей и деформация 1-х плюснефаланговых суставов по типу «hallux valgus», больше выраженная слева. По результатам лабораторного исследования было обнаружено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до  $24 \text{ мм/ч}$  и С-реактивного белка (СРБ) до  $11 \text{ мг/л}$ . Врачом-терапевтом клиническая ситуация была расценена как синовит правого коленного сустава. Рекомендовано проведение курса парентерального введения НПВП (лорноксикам по  $8 \text{ мг}$  внутримышечно с интервалом в 12 ч в течение 5 дней с последующим

переходом на пероральный прием препарата в дозе  $16 \text{ мг/сут}$ ) и физиотерапии, в частности магнитотерапия на область коленных суставов. Двухнедельное лечение не позволило достигнуть желаемого результата, вследствие чего пациентка самостоятельно обратилась на повторный прием к врачу травматологу-ортопеду. Учитывая неэффективность консервативного лечения, было выполнено однократное внутрисуставное введение раствора бетаметазона в объеме  $1,0 \text{ мл}$ . Спустя 3–4 дня припухлость правого коленного сустава купировалась и значительно уменьшилась выраженность болей в нем, что позволило пациентке вернуться к выполнению профессиональных обязанностей. В последующие полгода она отмечала возникновение болей в коленных суставах, провоцируемое физической нагрузкой, что заставляло эпизодически продолжать прием НПВП.

В ноябре 2021 г. пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19 без поражения легких, вирус был идентифицирован. В постковидном периоде (декабрь 2021 г.) у нее усилились боли в периферических суставах, вновь отмечалась припухлость правого коленного сустава, врачом травматологом-ортопедом по месту жительства было выполнено повторное введение раствора бетаметазона в полость правого коленного сустава.

Последнее ухудшение состояния – в апреле 2022 г. в виде рецидива синовита правого коленного сустава, что послужило поводом для обращения к врачу-терапевту. Повторное развитие синовита было расценено как «красный флаг», и согласно алгоритму ведения пациента с ОА коленных суставов в клинической практике, пациентка была направлена на консультацию к врачу-ревматологу [2].

*Из анамнеза жизни.* Наследственность по заболеванию опорно-двигательного аппарата отягощена по материнской линии (у матери – остеоартрит с преимущественным поражением межфаланговых суставов кистей, узелковая форма). Страдает гипертонической болезнью II стадии, контролируемой приемом антигипертензивных препаратов, варикозной болезнью вен нижних конечностей (2 раза в год проводит курсы пероральными флеботропными средствами), метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (в последний месяц принимает урсодезоксихолевую кислоту). Постменопауза – с 51 года.

При проведении объективного осмотра обнаружена избыточная масса тела (ИМТ –  $28,7 \text{ кг/м}^2$ ), окружность талии –  $96 \text{ см}$ , коэффициент отношения окружности талии к росту –  $0,63$  (оба показателя свидетельствуют об абдоминальном ожирении). Обращала на себя внимание болезненная пальпация в проекции суставной щели и небольшая припухлость в области правого коленного сустава с незначительной локальной гипертермией, болезненность при пальпации в области плюснефалангового сустава 1-го пальца левой стопы. Окружность правого коленного сустава –  $37 \text{ см}$ , левого –  $36 \text{ см}$ . Узелковая деформация в области дистальных межфаланговых суставов 2–3-х пальцев обеих кистей. Болезненность при пальпации, ограничение движений в области других периферических суставов не выявлены. Симптом поперечного бокового сжатия кистей – отрицательный с обеих сторон.

Со стороны органов дыхания и мочевого выделения – без особенностей. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1 см, выслушивался акцент II тона на аорте. Живот увеличен в объеме за счет избыточного развития подкожно-жировой клетчатки, при пальпации безболезненный, граница печени по краю реберной дуги. Стул неустойчивый до 2–3 раз в сут.

*При обследовании.* В гемограмме показатели эритроцитарного роста крови не изменены, уровень лейкоцитов составил  $7,6 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты –  $261 \times 10^9/\text{л}$ , сдвига лейкоцитарной формулы влево не выявлено, СОЭ 27 мм/ч. В общем анализе мочи выявлена незначительная протеинурия (0,039 г/л), при микроскопии мочевого осадка: лейкоциты 5–6, гиалиновые цилиндры 0–1 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза – 51 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 49 Ед/л, т. е. имеется минимальная биохимическая активность метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Гликемия натощак – 6,5 ммоль/л, через 2 ч после стандартной (75 г) глюкозной нагрузки – 8,7 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 6,4%, что свидетельствует о наличии предиабета.

Холестерин (ХС) общий – 7,8 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности – 6,15 ммоль/л, ХС липопротеидов очень низкой плотности – 0,62 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности – 1,03 ммоль/л, триглицериды – 1,32 ммоль/л. Подобные изменения липидного профиля характеризуют наличие атерогенной дислипидемии.

Общий белок – 70 г/л, мочевиная кислота – 336 мкмоль/л, мочевиная – 6,5 ммоль/л, креатинин – 89 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) – 72 мл/мин.

СРБ – 12 мг/л, ревматоидный фактор – 9 Ед/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – менее 7 Ед/мл.

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) коленных суставов был диагностирован синовит правого коленного сустава (небольшое наличие жидкости в синовиальных заворотах и утолщение синовиальной оболочки справа до 3,3 мм) без патологической гиперваскуляризации синови, признаки ОА обоих коленных суставов (толщина гиалинового хряща в нагружаемых отделах составила 1,5 мм), значимых травматологических повреждений менисков и сухожильно-связочного аппарата не выявлено. Учитывая рецидивирующий синовит правого коленного сустава, необходимо было исключить наличие кристаллических артропатий. Была осуществлена пункция сустава, при проведении поляризационной микроскопии пунктата синовиальной жидкости кристаллы моноурата натрия и пирофосфата кальция не выявлены.

Таким образом, у пациентки был подтвержден диагноз: «Первичный генерализованный ОА с поражением коленных суставов, плюснефаланговых суставов 1-х пальцев стоп, дистальных межфаланговых суставов кистей с формированием узелков Гебердена, II рентгенологической стадии, осложненный вторичным синовитом правого коленного сустава. Сопутствующая патология: артериальная гипертензия, II стадия, контролируемая, риск 3 (высокий). Дислипидемия.

Предиабет: сочетание нарушения гликемии натощак с нарушенной толерантностью к глюкозе. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: стеатогепатит с минимальной биохимической активностью. Варикозная болезнь вен нижних конечностей».

Пациентке были даны немедикаментозные рекомендации, направленные на снижение массы тела, регулярное выполнение лечебной физкультуры, коррекцию выявленных нарушений биомеханики. Поскольку ОА является мультиморбидным заболеванием, поэтому при разработке тактики ведения таких пациентов нужно оценивать как сопутствующие заболевания, так и лекарственные средства, назначаемые для их лечения [9]. Учитывая наличие коморбидной патологии (ОА в сочетании с пятью сопутствующими соматическими заболеваниями), предшествующего опыта терапии ОА, у больной определенную сложность представлял выбор лекарственных средств из групп симптоматических препаратов замедленного и быстрого действия. Наличие синовита коленного сустава, сопровождавшегося усилением боли в нем (интенсивность боли по ВАШ – 65 мм), обусловило необходимость внутрисуставного введения глюкокортикоидов. За последние 8 мес. пациентке уже дважды в полость одного и того же сустава вводился раствор бетаметазона, что исключало возможность повторного внутрисуставного введения данного препарата. Наличие стеатогепатита с минимальной биохимической активностью и умеренный класс риска по шкале SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), равный 4%, ограничивали выбор НПВП. Пациентке был назначен целекоксиб 400 мг/сут, рекомендованная продолжительность приема препарата – 14 дней. Учитывая недостаточный эффект от комбинированных пероральных препаратов, содержащих хондроитина сульфат и глюкозамин гидрохлорид, принято решение назначения препарата из группы SYSADOA, вводимого внутримышечно. Однако больная не соглашалась на этот курс лечения, состоящий из 25–30 инъекций препарата, вводимого через день. В этой связи был предложен более короткий курс терапии (10 инъекций) препаратом из группы SYSADOA, стимулятором репарации тканей природного происхождения – биоактивным экстрактом из мелкой морской рыбы<sup>1</sup>. Препарат вводился в объеме 2,0 мл внутримышечно через день, на курс – 10 инъекций.

При повторном визите спустя 3 мес. от начала терапии пациентка отмечала улучшение состояния: интенсивность боли в коленных суставах при движении и в покое по ВАШ не превышала 40 мм; ночные боли и припухлость правого коленного сустава купировались; длительность утренней скованности – не более 5–10 мин.; увеличился лимит ходьбы (проходимая дистанция без появления болевых ощущений в суставах – в пределах 1 км), менее затруднительными стали подъемы и спуски по лестнице. Общая продолжительность приема НПВП составила 6 нед., при этом через 4 нед. от начала приема препарата пациентка снизила дозу целекоксиба до 200 мг/сут ввиду уменьшения выраженности болей в суставах. Переносимость препарата (биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы) –

<sup>1</sup> Амбене® Био (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия).



удовлетворительная, локальных реакций в месте введения не наблюдалось. Не наблюдалось нарастания уровней печеночных трансаминаз и белков острой фазы воспаления, напротив, уровень СРБ снизился до 5,8 мг/л. Выполнено УЗИ коленных суставов в динамике – документировано уменьшение толщины синовиальной оболочки и уменьшение объема выпота в полости сустава до минимального. Второй курс терапии биоактивным экстрактом из мелкой морской рыбы (по 2,0 мл через день, на курс – 10 инъекций) был проведен через 6 мес. (в декабре 2022 г.).

В табл. для лучшего восприятия истории болезни представлена хронология основных клинических событий и характера проводимой медикаментозной терапии у пациентки А. с оценкой эффективности лечения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современное лечение ОА направлено не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, но и на замедление прогрессирования заболевания с помощью комплексного воздействия нефармакологических и медикаментозных методов, способствующих снижению инвалидизации и улучшению качества жизни больных [9, 17]. Всем больным сразу после установления диагноза первичного ОА, наряду с рекомендациями по немедикаментозному воздействию, рекомендуется назначать препараты из группы SYSADOA [18]. При этом врач должен понимать сам и разъяснить пациенту, что симптоматический эффект от их применения развивается через 8–12 нед. после начала приема, а для структурно-модифицирующего действия препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее 2 лет [1, 2, 8, 12].

В описываемом случае в течение 3 лет пациентка получала лечение комбинированными пероральными препаратами, содержащими хондроитина сульфат и глюкозамина гидрохлорид, внутрь курсами по 3–4 мес. 2 раза в год. Данная схема не оказала достаточного эффекта, поскольку заболевание прогрессировало, в процесс вовлекались новые суставы. За последние 8 мес. из-за выраженного болевого синдрома с явлениями синовита пациентке дважды в полость одного и того же сустава вводился раствор бетаметазона.

В лечении ОА используются многочисленные безрецептурные и рецептурные препараты из группы SYSADOA в разных формах: инъекционные (для внутримышечного и внутрисуставного введения), для приема внутрь (таблетки, капсулы, порошки), для местного применения (мази, крема), а также биологически активные добавки. Для повышения биодоступности и более быстрого начала действия SYSADOA применяются парентеральные формы [1, 8].

В настоящее время продолжаются исследования структурно-модифицирующего действия указанных препаратов [14–16]. Так, если в 2019 г. в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) в Российской Федерации как лекарственные препараты были зарегистрированы 10 торговых наименований хондроитина сульфата (международное непатентованное наименование – МНН), некоторые

из них в сочетании с глюкозамином, одно торговое наименование Алфлутоп без МНН и одно торговое наименование гликозаминогликан-пептидного комплекса (МНН) [6], то к началу 2023 г. средств из группы SYSADOA, зарегистрированных в ГРЛС, стало уже более 30<sup>2</sup>.

Однако самый хороший препарат не будет действовать, если его не принимать. По оценке специалистов, долгосрочная приверженность к любому лечению, независимо от заболевания, низкая и не превышает 50%, особенно при хронической патологии, к каковой относится и ОА: заболевание требует длительного, часто пожизненного, приема лекарственных препаратов и соблюдения ряда врачебных рекомендаций. Низкая приверженность является основной причиной недостаточного терапевтического эффекта, увеличивает вероятность осложнений основной болезни, снижает качество жизни больных [19].

В описываемом наблюдении у пациентки отсутствует приверженность не только к длительному и регулярному приему препаратов, но и к длительному курсовому лечению. В этой связи, больной был предложен более короткий курс терапии (10 инъекций) лекарственным средством из группы SYSADOA, российский препарат Амбене® Био<sup>3</sup>, активным компонентом которого является биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы. Экстракт содержит комплекс полипептидов, имеющих молекулярную массу 300–600 Да (цитомедины), мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка.

Это инновационный препарат, созданный на основе оригинальной запатентованной технологии. В его производстве используются процессы экстракции, нано- и ультрафильтрации. Эти технологии позволяют:

- получить экстракт с определенным количеством действующего вещества (100 мг экстракта/1 мл), что обеспечивает предсказуемые результаты терапии;
- приготовить раствор высокой чистоты, что способствует хорошей переносимости;
- получить низкий молекулярный вес пептидов в составе препарата, что повышает возможности точечной доставки экстракта к пораженным суставам;
- получить раствор с определенным pH (5–7), что обеспечивает антигидролитическую активность и противовоспалительное действие препарата [15, 20, 21].

Препарат был создан как отечественный аналог Алфлутопа в соответствии с государственной программой импортозамещения зарубежных препаратов. На доклиническом этапе были проведены исследования его хондропротективных и обезболивающих свойств на модели экспериментального артрита у крыс и мышей, а также сравнение фармакологической активности Амбене® Био и Алфлутопа и получены сходные результаты [21, 22].

В сравнительном наблюдательном многоцентровом клиническом исследовании КОЛИБРИ с участием

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=Хондроитина+сульфат&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&regtype=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>.

<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амбене® Био. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/GRls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=48359bf7-75f3-4484-b3c7-07229cac7271](https://grls.rosminzdrav.ru/GRls_View_v2.aspx?routingGuid=48359bf7-75f3-4484-b3c7-07229cac7271).

- **Таблица.** Хронология основных клинических событий, характер и эффективность медикаментозной терапии у пациентки А.  
 ● **Table.** Chronology of the main clinical events, the nature and efficacy of drug therapy in patient A.

Временные этапы	Клинические события	Характер медикаментозного лечения	Эффективность терапии
Май 2018 г.	Впервые появление болей в правом коленном суставе механического характера	Локальная (накожная) терапия гелями на основе НПВП в течение 14 дней	Уменьшение болей в суставе
Май 2019 г.	Присоединение болей в левом коленном суставе механического характера. Обследована у терапевта, впервые был установлен диагноз первичного ОА коленных суставов I рентгенологической стадии	Прием комбинированных пероральных препаратов, содержащих хондроитина сульфат и глюкозамина гидрохлорид, на протяжении 3 мес.; НПВП (мелоксикам 15 мг/сут)	Уменьшение болей в суставе, потребность в приеме системных НПВП – эпизодическая
2019–2021 гг.	Обострение ОА (2 эпизода в год)	Прием комбинированных пероральных препаратов, содержащих хондроитина сульфат и глюкозамина гидрохлорид, на протяжении 3–4 мес., 2 курса в год; НПВП (мелоксикам 15 мг/сут)	Частичный эффект от проводимого курсового лечения
Июнь 2021 г.	Постепенное появление вальгусной деформации плюснефаланговых суставов 1-х пальцев обеих стоп, формирование узелков Гебердена. Прогрессирование ОА коленных суставов по данным рентгенографии. Впервые была проконсультирована травматологом-ортопедом	Прием диацереина 50 мг/сут в первые 4 нед. терапии с последующим повышением дозы до 100 мг/сут; НПВП (диклофенак 150 мг/сут)	Досрочная отмена диацереина и НПВП (диклофенак) вследствие повышения уровня печеночных трансаминаз в 4,5 раза
Сентябрь 2021 г.	Впервые развившийся синовит правого коленного сустава после интенсивной физической нагрузки, сопровождавшийся повышением СОЭ и СРБ	НПВП (лорноксикам 16 мг/сут в течение 14 дней); внутрисуставное введение раствора бетаметазона в объеме 1,0 мл в полость правого коленного сустава	Купирование синовита и уменьшение болей в правом коленном суставе через 3–4 дня
Декабрь 2021 г.	Усиление артралгий и рецидив синовита правого коленного сустава в раннем постковидном периоде	Повторное введение раствора бетаметазона в полость правого коленного сустава	Купирование синовита и уменьшение болей в правом коленном суставе через 7–10 дней
Апрель 2022 г.	Повторное появление припухлости правого коленного сустава. Впервые была направлена на консультацию к ревматологу. Уточнение диагноза основного заболевания, выявлена коморбидная патология	Проведение курса лечения препаратом биоактивным экстрактом из мелкой морской рыбы по 2,0 мл внутримышечно через день №10; цеlexоксид 400 мг/сут в течение 4 нед. с последующим снижением дозы до 200 мг/сут (в последней дозе принимала на протяжении 2 нед.)	Клиническое улучшение состояния, купирование синовита правого коленного сустава по данным артрозонографии спустя 3 мес. Отсутствие потребности в приеме НПВП. Переносимость препарата – удовлетворительная (системных и местных реакций не отмечалось)
Декабрь 2022 г.	Плановый визит к ревматологу	Второй курс терапии биоактивным экстрактом из мелкой морской рыбы по 2,0 мл через день, на курс – 10 инъекций	Переносимость препарата – удовлетворительная

233 пациентов с ОА коленных суставов или мелких суставов кистей было продемонстрировано, что по симптом-модифицирующим свойствам препарат Амбене® Био, созданный на основе оригинальной запатентованной технологии, оказался не менее эффективным, чем препарат сравнения, а динамика некоторых параметров в группе пациентов, получавших отечественный препарат, имела более позитивный тренд. Применение препарата при ОА крупных суставов сопровождалось не только клиническим улучшением (уменьшение выраженности суставного болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов), но и снижением суточной потребности в НПВП примерно в 2 раза [21, 23]. Последнее обстоятельство представляется нам немаловажным в свете высокой коморбидности пациентов с ОА.

Аналогичного мнения придерживаются и другие исследователи, продемонстрировавшие, что использование данного препарата является обоснованным у пациентов с ОА и коморбидностью [15, 21–24].

В описываемом случае короткий курс терапии способствовал приверженности к лечению, повторный курс из 10 инъекций через день осуществлен через 6 мес. При этом пациентка отказалась от приема НПВП. Субъективное улучшение подтверждено лабораторно и инструментально. Контрольное УЗИ коленных суставов показало уменьшение толщины синовиальной оболочки и объема выпота в полости правого коленного сустава до минимального. В исследовании А.Ю. Феклистова и соавт. также продемонстрировано существенное уменьшение синовиального выпота в коленных суставах, оцениваемого по данным УЗИ. Так, если на момент включения в исследование у 64,7% пациентов с ОА обнаруживался выпот в коленных суставах, то к моменту проведения 2-го курса лечения с использованием биоактивного экстракта из мелких морских рыб синовит отмечался только в 21,9% случаев ( $p < 0,0001$ ) [21].

Ранее авторами проводилась оценка тактики ведения пациентов с ОА врачами первичного звена [25].

Подавляющее большинство (97,8%) опрошенных терапевтов / врачей общей практики в лечении пациентов с ОА используют SYSADOA, при этом 43,2% врачей предпочитают назначать препараты из данной группы только для перорального приема, а 29,5% респондентов – только для парентерального введения. Каждый четвертый (27,3%) врач одинаково часто использует различные формы выпуска препаратов из категории SYSADOA.

При анализе медикаментозной составляющей в терапии ОА нами было отмечено, что начинающие врачи чаще, чем врачи со стажем (52,5 против 34,0%) используют в своей клинической практике пероральные препараты, содержащие хондроитина сульфат и/или соль глюкозамина, как в режиме монотерапии, так и с использованием фиксированных фармакологических комбинаций данных составляющих. Врачи же со стажем в рутинной практике отдают предпочтение парентеральному введению препаратов из группы SYSADOA [26]. Возможно, это связано с различными подходами в выборе способа применения SYSADOA в клинических рекомендациях разных профессиональных сообществ [16, 27, 28].

На рис. представлены предпочтения врачей, принявших участие в анкетировании, в плане выбора препаратов из группы SYSADOA.

Как видно из рис., лидирующую позицию в плане выбора лекарственного препарата среди пероральных SYSADOA занимают фиксированные фармакологические комбинации хондроитина сульфата и соли глюкозамина (52%). Среди парентеральных форм в порядке убывания обозначились следующие лекарственные препараты: хондроитина сульфат (58%), гликозаминогликан-пептидный комплекс (31%), биоактивный экстракт из мелких морских рыб (29%), глюкозамина сульфат (19%).

Большинство опрошенных врачей (62,2%) выражают сомнения в приверженности пациентов к назначаемому лечению ОА, особенно к препаратам из группы SYSADOA [25]. Среди причин несоблюдения терапевтических рекомендаций указывались такие, как «высокая стоимость полноценного курса лечения», «большая длительность приема SYSADOA», «отмена SYSADOA после улучшения состояния на фоне приема НПВП», «низкая приверженность к лечению ввиду отсутствия четких разъяснений со стороны лечащего врача о природе заболевания» [25].

В демонстрируемом случае вышеуказанные моменты также имели место. Использование в комплексной терапии ОА у пациентки курсового лечения препаратом Амбене® Био способствовало повышению ее комплаентности к назначаемой терапии, что позволило достичь заметного снижения воспалительной активности и интенсивности боли и улучшить функциональное состояние суставов.

● **Рисунок.** Предпочтения врачей в плане выбора препаратов из группы SYSADOA

● **Figure.** Physicians' preferences for SYSADOA drugs



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведение пациентов с первичным ОА нередко представляет собой сложную задачу, связанную с особенностями течения самого заболевания, коморбидностью, эффективностью проводимой терапии, низкой приверженностью больных к назначаемым препаратам. Включение в комплексное лечение пациентки с начальной стадией ОА и коморбидностью отечественного препарата, содержащего биоактивный экстракт из мелких морских рыб, полученного благодаря инновационной технологии биоэкстракции, позволил достичь снижения интенсивности болевого синдрома, разрешения вторичного синовита, отмены НПВП и улучшения функционального состояния суставов. Эффективность и хорошая переносимость первого курса терапии способствовали повышению приверженности пациентки к дальнейшему лечению.

Поступила / Received 13.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.03.2023

Принята в печать / Accepted 14.03.2023

## Список литературы / References

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. *Современная ревматология*. 2021;15(5):68–75. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-68-75>.

- Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(5):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-68-75>.
3. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11–17. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/471>.
- Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesnyak O.M., Menshikova L.V., Petrachkova T.N., Erdes S.F. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11–17. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/471>.
4. Лила А.М., Лила В.А. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2017;96(4):387–392. Режим доступа: <https://www.rjhas.ru/jour/article/view/810>.
- Lila A.M., Lila V.A. Social significance and economic consequences of rheumatic diseases. *Gigiena i Sanitariia*. 2017;96(4):387–392. (In Russ.) Available at: <https://www.rjhas.ru/jour/article/view/810>.
5. Zhang Z., Huang C., Jiang Q., Zheng Y., Liu Y., Liu S. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition). *Ann Transl Med*. 2020;8(19):1213. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4665>.
6. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–39. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>.
- Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>.
7. Block J.A., Cherny D. Management of knee osteoarthritis: what internists need to know. *Med Clin North Am*. 2021;105(2):367–385. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.10.005>.
8. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А., Лила А.М. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диациреина при остеоартрите. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):587–593. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200791>.
- Karateev A.E., Alekseeva L.I., Pogozheva E.Y., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S., Nesterenko V.A., Lila A.M. Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: evaluation according to an observational multicenter clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(5):587–593. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200791>.
9. Алексеева Л.И., Лила А.М. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. *Современная ревматология*. 2021;15(2):112–119. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-112-119>.
- Alekseeva L.I., Lila A.M. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(2):112–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-112-119>.
10. Monfort J., Carné X., Abarca B., Giménez S., Romera M., Möller I. et al. Experts Document About an Adequate Utilization of SYSADOAs in Controversial Clinical. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(9):258X(20)30160-1. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.06.007>.
11. Triverdi S., Fang W., Ayyalasomayajula I., Vangness C.T. Pharmacotherapeutic considerations and options for the management of osteoarthritis in woman. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(5):557–566. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1718649>.
12. Лила А.М., Алексеева Л.И., Бабаева А.Р., Гайдукова И.З., Гандолини Г., Зонова Е.В. и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. *Современная ревматология*. 2019;13(4):143–147. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-143-147>.
- Lila A.M., Alekseeva L.I., Babaeva A.R., Gaydukova I.Z., Gandolini G., Zonova E.V. et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;13(4):143–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-143-147>.
13. Atiquzzaman M., Karim M.E., Kopec J., Wong H., Anis A.H. Role of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in the Association Between Osteoarthritis and Cardiovascular Diseases: A Longitudinal Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1835–1843. <https://doi.org/10.1002/art.41027>.
14. Духанин А.С. Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога). *Современная ревматология*. 2018;12(2):79–87. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-79-87>.
- Dukhanin A.S. Symptom-modifying slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis: from molecule to clinical effect (a pharmacologist's view). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2018;12(2):79–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-79-87>.
15. Загородний Н.В., Мальчевский В.А., Джоджуа А.В., Карпович Н.И., Терешенков В.П., Карпович О.В. и др. Опыт терапии билатерального гонартроза препаратом Амбене®. *Opinion Leader*. 2022;(2):55–62. Режим доступа: <https://library.opinionleaderjournal.com/books/blec/#p=52>.
- Zagorodny N.V., Malchevsky V.A., Jodjua A.V., Karpovich N.I., Tereshenkov V.P., Karpovich O.V. et al. Experience of therapy of bilateral gonarthrosis with Ambene® Bio. *Opinion Leader*. 2022;(2):55–62. (In Russ.) Available at: <https://library.opinionleaderjournal.com/books/blec/#p=52>.
16. Самородская И.В., Степченко В.И. Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран. *Медицинский совет*. 2020;(4):153–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-153-161>.
- Samorodskaya I.V., Stepchenko V.I. Comparison of approaches to chondroprotective therapy based on the analysis of clinical recommendations from different countries. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(4):153–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-153-161>.
17. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А., Кондрашов А.А., Тимофеев В.Т. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинко-патогенетические взаимосвязи. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(11(II)):44–47. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartrit\\_i\\_associirovannaya\\_patologiya\\_kliniko-patogeneticheskie\\_vzaimosvyazi/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartrit_i_associirovannaya_patologiya_kliniko-patogeneticheskie_vzaimosvyazi/).
- Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimentko A.A., Kondrashov A.A., Timofeev V.T. Osteoarthritis and associated pathology-clinical and pathogenetic associations. *RMJ. Medical Review*. 2019;11(II):44–47. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartrit\\_i\\_associirovannaya\\_patologiya\\_kliniko-patogeneticheskie\\_vzaimosvyazi/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Osteoartrit_i_associirovannaya_patologiya_kliniko-patogeneticheskie_vzaimosvyazi/).
18. Bruyère O., Honvo G., Veronese 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>.
19. Цурко В.В., Замятина Е.А., Багирова Г.Г. Остеоартрит: ведение пациентов и приверженность к лечению. *Медицинский совет*. 2017;(20):134–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-134-137>.
- Tsurko V.V., Zamyatina E.A., Bagirova G.G. Osteoarthritis: management of patients and compliance to treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(20):134–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-134-137>.
20. Самодай В.Г., Варфоломеев Д.И., Кузнецова В.П., Рыльков М.И. Комплексное консервативное лечение пациентов как возможная альтернатива хирургическому подходу в трудных ортопедических ситуациях. *Клиницист*. 2022;16(2):58–63. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K662>.
- Samodai V.G., Varfolomeev D.I., Kuznetsova V.P., Rylykov M.I. Comprehensive conservative treatment as a possible alternative to surgery in difficult orthopedic situations. *The Clinician*. 2022;16(2):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K662>.
21. Феклистов А.Ю., Воробьева Л.Д., Алексеева О.Г., Сухинина А.В., Андрианова И.А., Меньшикова И.В. и др. Post hoc анализ результатов сравнительного наблюдательного клинического исследования КОЛИБРИ у пациентов с остеоартритом коленных суставов и мелких суставов кистей. *Современная ревматология*. 2022;16(6):64–72. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-64-72>.
- Feklistov A.Yu., Vorobieva L.D., Alekseeva O.G., Sukhinina A.V., Andrianova I.A., Menshikova I.V. et al. Post hoc analysis of the results of KOLIBRI comparative observational clinical study in patients with knee and small hand joints osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(6):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-64-72>.
22. Денисов Л.Н., Платова А.И., Меньшикова И.В., Лила А.М. Остеоартрит – аспекты фармакотерапии. *Современная ревматология*. 2018;12(2):97–102. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-97-102>.
- Denisov L.N., Platova A.I., Menshikova I.V., Lila A.M. Osteoarthritis: aspects of pharmacotherapy. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2018;12(2):97–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-97-102>.
23. Меньшикова И.В., Сорочкая 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.2021.14.17012>.
- Menshikova I.V., Sorotskaya V.I. 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.2021.14.17012>.
24. Комаров А.Н. Комплексная терапия спондилоартроза в реабилитации пациентов с дорсопатиями в межприступный период с применением степ-терапии последовательными формами хондроитина сульфата. *РМЖ*. 2022;(5):21–24. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kompleksnaya\\_terapiya\\_spondiloartroza\\_v\\_reabilitacii\\_pacientov\\_s\\_dorsopatiyami\\_v\\_meghpriustupnyy\\_period\\_s\\_primeneniem\\_step-terapii\\_posledovatelynymi\\_formami\\_hondroitina\\_sulyfata/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kompleksnaya_terapiya_spondiloartroza_v_reabilitacii_pacientov_s_dorsopatiyami_v_meghpriustupnyy_period_s_primeneniem_step-terapii_posledovatelynymi_formami_hondroitina_sulyfata/).
- Komarov A.N. Complex therapy of spondyloarthrosis during rehabilitation of patients with dorsopathies in the attack-free interval using step therapy with serial forms of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2022;(5):21–24. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kompleksnaya\\_terapiya\\_spondiloartroza\\_v\\_reabilitacii\\_pacientov\\_s\\_dorsopatiyami\\_v\\_meghpriustupnyy\\_period\\_s\\_primeneniem\\_step-terapii\\_posledovatelynymi\\_formami\\_hondroitina\\_sulyfata/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kompleksnaya_terapiya_spondiloartroza_v_reabilitacii_pacientov_s_dorsopatiyami_v_meghpriustupnyy_period_s_primeneniem_step-terapii_posledovatelynymi_formami_hondroitina_sulyfata/).
25. Башкова И.Б., Бусалаева Е.И., Тарасова Л.И. Анализ тактики ведения пациентов с остеоартритом врачами первичного звена. *Терапия*. 2022;8(7):102–109. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.7.102-109>.



- Bashkova I.B., Busalaeva E.I., Tarasova L.V. Analysis of tactics of management of patients with osteoarthritis by primary care physicians. *Therapy*. 2022;8(7):102–109. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.7.102-109>.
26. Башкова И.Б., Бусалаева Е.И. Уровень осведомленности начинающих врачей-терапевтов участковых по вопросам ведения пациентов с первичным остеоартритом. *Терапия*. 2022;8(2):13–19. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.2suppl.13-19>.  
Bashkova I.B., Busalaeva E.I. The level of awareness of beginner district therapists about the management of patients with primary osteoarthritis. *Therapy*. 2022;8(2):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.2suppl.13-19>.
27. Алексеева Л.И. Остеоартроз. В: Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология: российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 240–253. Alekseeva L.I. Osteoarthritis. In: Nasonov E.L. (ed.) *Rheumatology: Russian Clinical Recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017, pp. 240–253. (In Russ.).
28. Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (Клинические рекомендации). *Доктор.ру*. 2017;134(5):51–69. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/vedenie-osteoartrita-s-komorbidnostyu>.  
Alekseeva L.I., Naumov A.V. Management of Comorbid Osteoarthritis: Clinical Recommendations for General Practitioners. *Doctor.Ru*. 2017;5(134):51–69. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/vedenie-osteoartrita-s-komorbidnostyu>.

### Информация об авторах:

**Башкова Инна Борисовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары); 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33; [innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

**Бусалаева Елена Исааковна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; доцент кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27; [busa-elena@yandex.ru](mailto:busa-elena@yandex.ru)

### Information about the authors:

**Inna B. Bashkova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Rheumatologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary); 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia; [innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

**Elena I. Busalaeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, Institute for the Improvement of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia; [busa-elena@yandex.ru](mailto:busa-elena@yandex.ru)

# Оценка эффективности кеторолака для наружного применения в комплексном лечении остеоартрита коленных суставов

**М.С. Светлова**, <https://orcid.org/0000-0002-9563-2208>, [marinasvetlovacom@yandex.ru](mailto:marinasvetlovacom@yandex.ru)

Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

## Резюме

**Введение.** Проблема лечения остеоартрита (ОА), при котором часто страдают коленные суставы, остается актуальной вследствие распространенности заболевания, небезопасности препаратов, применяющихся пациентами в лечении боли. В комплексной терапии ОА широко применяются локальные средства. В составе препаратов для местного применения нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые эффективны и при правильном назначении практически безопасны, лишены значимых побочных эффектов, не ухудшают течения сопутствующей патологии.

**Цель.** Изучить эффективность кеторолака для наружного применения (КНП) в комплексной терапии остеоартрита коленных суставов (ОАКС).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 58 пациентов с ОАКС II–III рентгенологических стадий. Основная группа ( $n = 30$ ) в комплексном лечении заболевания использовала КНП локально на коленные суставы в течение 2 недель. В группе контроля ( $n = 28$ ), как и в основной, использовали физиолечение, НПВС, но КНП не назначался.

**Результаты.** Через неделю лечения в основной группе боль уменьшилась в покое и при ходьбе ( $p < 0,01$  для ВАШ при ходьбе,  $p < 0,05$  для ВАШ покоя). Индекс WOMAC боли также стал достоверно ниже своих исходных значений ( $p < 0,01$ ). Положительная динамика клинических показателей наблюдалась и в контрольной группе, однако достоверные различия с исходными значениями через неделю терапии отсутствовали как для ВАШ покоя, так и индекса WOMAC функции. Достоверность различий с исходными в основной группе сохранялась и через 2 недели наблюдения, достоверно отличалось и значение индекса WOMAC функции ( $p < 0,01$ ). В контроле через 2 недели лечения значения выраженности боли по ВАШ в покое, индекса WOMAC функции так и не достигли достоверных различий с исходными. Через неделю и 2 недели лечения в основной группе положительные результаты были достигнуты у 17 (56,3%) и 23 (76,6%) пациентов соответственно. В группе контроля в контрольные сроки наблюдения положительные результаты терапии отмечены у 13 (46,4%) и 18 (64,2%) пациентов соответственно. Больные основной группы раньше смогли отказаться от приема небезопасных НПВС. Побочных эффектов терапии КНП отмечено не было.

**Выводы.** КНП эффективен при ОАКС.

**Ключевые слова:** остеоартрит, боль, индекс WOMAC, ВАШ покоя, ВАШ при ходьбе

**Для цитирования:** Светлова М.С. Оценка эффективности кеторолака для наружного применения в комплексном лечении остеоартрита коленных суставов. *Медицинский совет*. 2023;17(3):156–160. <https://doi.org/10.21518/ms2023-073>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Evaluation of the effectiveness of ketorolac or external use in the complex treatment of osteoarthritis of the knee joints

**Marina S. Svetlova**, <https://orcid.org/0000-0002-9563-2208>, [marinasvetlovacom@yandex.ru](mailto:marinasvetlovacom@yandex.ru)

Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia

## Abstract

**Introduction.** The problem of treatment of osteoarthritis (OA) remains relevant due to the high prevalence of the disease, the insecurity of drugs used by patients in the treatment of pain. The knee joints are most often affected. Chronic pain, impaired joint function significantly reduce the quality of life of patients, lead to the destabilization of concomitant diseases. In the complex therapy of OA, local remedies are widely used.

**Objective.** To study the effectiveness of ketorolac for external use (KEU) in the complex therapy of osteoarthritis of the knee joints (OAKJ).

**Materials and methods.** 58 patients with OAKJ of II-III radiological stages were studied. The main group ( $n = 30$ ) in the complex treatment of the disease used KEU locally for two weeks. In the control group ( $n = 28$ ), as in the main one, physiotherapy, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) were used, KEU was not prescribed.

**Results.** The values of VAS at rest and when walking after a week of treatment significantly differed from the initial values in the main group of patients ( $p < 0.01$  for VAS when walking,  $p < 0.05$  for VAS at rest). The WOMAC pain index was also significantly lower than its initial values ( $p < 0.01$ ). Positive dynamics of clinical indicators was also observed in the control group, however, there were no significant differences after a week of therapy for both your VAS at rest and the WOMAC function index. The reliability of the differences with the baseline in the main group was maintained after two weeks of observation, and the value of the WOMAC function index was significantly different ( $p < 0.01$ ). In the control after two weeks of treatment, the values of the severity of pain according to VAS at rest, the index of WOMAC function did not reach significant differences with the baseline. After a week and two weeks of treatment in the main group, positive results were achieved in 17 (56.3%) and 23 (76.6%) patients, respectively. In the control group, positive therapy results were observed in 13 (46.4%) and 18 (64.2%) patients, respectively, at the control periods of observation.

**Conclusion.** The use of KEU is effective and appropriate in the complex therapy of OAKJ.

**Keywords:** osteoarthritis, pain, WOMAC index, VAS score at rest, VAS score on walking

**For citation:** Svetlova M.S. Evaluation of the effectiveness of ketorolac for external use in the complex treatment of osteoarthritis of the knee joints. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):156–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-073>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение остеоартрита (ОА) остается до настоящего времени актуальной проблемой современной медицины. Постоянная боль в суставах при ОА в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов. ОА – заболевание, ассоциированное с возрастом, с высокой степенью коморбидности. Пациенты нередко помимо ОА страдают сердечно-сосудистыми, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, почек и др. Неслучайно в настоящее время под ОА понимают гетерогенную группу хронических заболеваний суставов со сходными прогрессирующими морфологическими изменениями хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц, приводящими к снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний [1–9].

Препараты, применяемые больными с ОА внутрь, – это прежде всего нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые нередко вызывают серьезные побочные эффекты, главным образом со стороны сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, ухудшают течение сопутствующих заболеваний. Согласно рекомендациям по лечению больного ОА, в том числе с сопутствующей патологией, в комплексной терапии заболевания следует использовать местные (топические) средства противовоспалительного и обезболивающего действия, т. е. мази, гели, пластыри и пр. Большинство топических средств, применяющихся для лечения болевых синдромов, в своем составе содержат НПВС. В составе препаратов для локального применения НПВС эффективны и при правильном назначении практически безопасны, лишены значимых побочных эффектов, не ухудшают течения сопутствующей патологии [10–17].

**Целью** проведенного исследования было изучить эффективность кеторолака для наружного применения (КНП) в лечении ОА коленных суставов (ОАКС) (влияние на выраженность боли в суставах, их функцию). Основное действующее вещество КНП – кеторолака трометамол, относящийся к группе НПВС. В состав геля также входят пропиленгликоль и диметилсульфоксид.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 58 амбулаторных пациентов с достоверным диагнозом ОАКС, которые дали письменное согласие на участие. ОАКС диагностировался на основе критериев Американской коллегии ревматологов [18]. Рентгенологическая стадия ОАКС оценивалась по классификации Келлгрена – Лоуренса [19].

Критерии включения:

- первичный ОАКС,
- выраженность боли в суставах при ходьбе не менее 45 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ),
- II–III рентгенологические стадии ОАКС,
- отсутствие других заболеваний суставов.

Критерии исключения:

- применение препаратов симптоматического действия в течение 3 месяцев до момента включения в исследование (в том числе внутрисуставное введение глюкокортикостероидов).

Все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 30 больных ОАКС: 24 (80%) женщины и 6 (20%) мужчин средним возрастом  $56,8 \pm 4,8$  года и средней длительностью ОАКС  $7,5 \pm 3,6$  года. В соответствии с классификацией Келлгрена – Лоуренса II стадия ОАКС имела место у 19 (63,3%), III – у 11 (36,7%) больных. Контрольную группу составили 28 пациентов: 21 (75%) женщина и 7 (25%) мужчин средним возрастом  $57,7 \pm 7,6$  года и средней длительностью ОАКС  $6,8 \pm 4,8$  года. В контрольной группе II стадия ОАКС имела место у 20 (71,4%), III – у 8 (28,6%) больных.

Протокол исследования был следующим: на протяжении 2 недель пациенты основной группы наносили на коленные суставы КНП полоской в 2 см 3 раза в день. В программу лечения также входили различные виды физиолечения, а также НПВС (прием диклофенака в дозе 100 мг/сут). Доза диклофенака снижалась по мере уменьшения боли в суставах. Пациенты контрольной группы получали только диклофенак в сочетании с физиолечением. Принцип их назначения был таким же, как и в основной группе.

На момент включения в исследование и в контрольные сроки наблюдения (через 1 и 2 недели лечения) оценивались выраженность боли в суставах по ВАШ в покое и при ходьбе, индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) боли и функции [20], процент положительных результатов, а также потребность в НПВС.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета STATISTICA. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное отклонение (SD). Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полученных результатов было отмечено, что включение в комплексное лечение боли при ОАКС КНП положительно влияет на симптомы заболевания (боль, нарушение функции). Значения выраженности боли по ВАШ в покое и при ходьбе, WOMAC боли и функции у больных основной группы в начале исследования и в контрольные сроки наблюдения представлены в *табл. 1*.

Значения ВАШ в покое и при ходьбе уже через неделю лечения достоверно отличались от исходных:  $34,47 \pm 5,77$  и  $58,82 \pm 5,67$  мм до лечения и  $23,87 \pm 4,69$  и  $33,45 \pm 5,65$  мм через неделю лечения соответственно ( $p < 0,01$  для ВАШ при ходьбе,  $p < 0,05$  для ВАШ в покое). Индекс WOMAC боли также был достоверно ниже своих исходных значений: снизился с  $153,42 \pm 36,54$  до  $96,39 \pm 45,32$  мм ( $p < 0,01$ ). Значение индекса WOMAC функции не достигло достоверных различий с исходным. Десять (33,3%) пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВС.

Положительная динамика клинических показателей наблюдалась и в контрольной группе, однако достоверные различия через неделю терапии отсутствовали как для ВАШ покоя, так и индекса WOMAC функции (*табл. 2*). Полностью отказаться от приема НПВС смогли 6 (21,4%) пациентов.

Далее больные основной группы в соответствии с протоколом исследования применяли КНП в течение еще одной недели, после чего также оценивались клинические показатели. Было отмечено положительное влияние применения КНП на симптомы ОАКС в основной группе. Имела место положительная динамика показателей ВАШ покоя, ВАШ при ходьбе, а также индекса WOMAC боли по сравнению с исходными значениями (достоверность различий сохранялась). К концу 2-й недели лечения значение индекса WOMAC функции в основной группе также достоверно отличалось от исходного ( $550,91 \pm 111,89$  мм исходно и  $349,67 \pm 112,24$  мм через 2 недели наблюдения ( $p < 0,01$ )). 25 (83,3%) пациентов, применявших КНП в комплексном лечении ОАКС, смогли полностью отказаться от приема НПВС.

Через 2 недели наблюдения в контрольной группе достоверно отличались от исходных значений только показатели выраженности боли при ходьбе по ВАШ и индекс WOMAC боли. Полностью отказались от приема НПВС 16 (57,4%) больных.

● **Таблица 1.** Динамика клинических показателей в основной группе

● **Table 1.** Changes in clinical outcome measures in the treatment group

Показатели	Исходно	Через 1 нед.	Через 2 нед.
ВАШ покоя	$34,47 \pm 5,77$	$23,87 \pm 4,69^{**}$	$20,89 \pm 3,24^*$
ВАШ при ходьбе	$58,82 \pm 5,67$	$33,45 \pm 5,65^*$	$31,79 \pm 5,02^*$
WOMAC боли	$153,42 \pm 36,54$	$96,39 \pm 45,32^*$	$93,75 \pm 39,34^*$
WOMAC функции	$550,91 \pm 111,89$	$410,99 \pm 111,55$	$349,67 \pm 112,24^*$

Примечание. Достоверность различий с исходными значениями: \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$ .

● **Таблица 2.** Динамика клинических показателей в контрольной группе

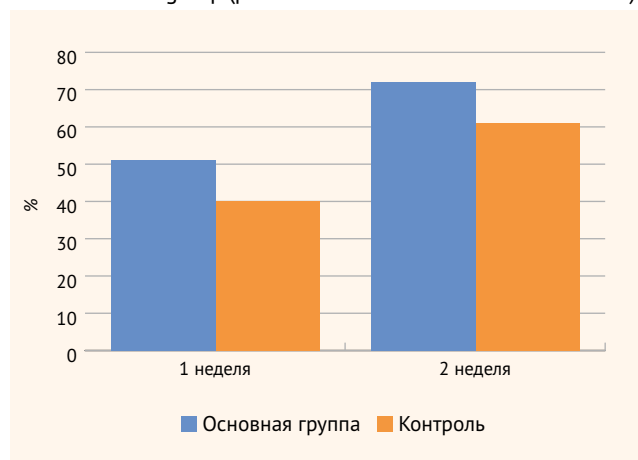
● **Table 2.** Changes in clinical outcome measures in the control group

Показатели	Исходно	Через 1 нед.	Через 2 нед.
ВАШ покоя	$32,64 \pm 6,22$	$28,33 \pm 5,43$	$28,78 \pm 4,78$
ВАШ при ходьбе	$55,49 \pm 4,28$	$40,66 \pm 4,58^*$	$38,89 \pm 5,91^*$
WOMAC боли	$151,44 \pm 21,87$	$129,54 \pm 38,44^*$	$117,24 \pm 37,40^*$
WOMAC функции	$549,43 \pm 9,98$	$441,21 \pm 10,21$	$420,28 \pm 10,14$

Примечание. Достоверность различий с исходными значениями: \*  $p < 0,01$ .

● **Рисунок.** Процент положительных результатов в основной группе и контроле ( $p < 0,05$  через 1 и 2 недели наблюдения)

● **Figure.** Percentage of positive outcomes in the treatment group and the control group ( $p < 0,05$  after 1- and 2-week observation)



При сравнении основной и контрольной групп через 2 недели наблюдения выявлены достоверные различия выраженности боли по ВАШ в покое:  $20,89 \pm 3,24$  и  $28,78 \pm 4,78$  мм соответственно ( $p < 0,05$ ), и при ходьбе:  $31,79 \pm 5,02$  и  $38,89 \pm 5,91$  соответственно ( $p < 0,05$ ), а также индекса WOMAC боли:  $93,75 \pm 39,34$  и  $117,24 \pm 37,40$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Через неделю и 2 недели лечения в основной группе положительные результаты были достигнуты у 17 (56,3%) и 23 (76,6%) пациентов соответственно. В группе контроля в контрольные сроки наблюдения положительные результаты терапии отмечены у 13 (46,4%) и 18 (64,2%)



пациентов соответственно (рис.). Следует также отметить, что на фоне лечения КНП не было отмечено никаких побочных эффектов, а также ухудшения течения сопутствующей патологии.

## ОБСУЖДЕНИЕ


Полученные результаты демонстрируют эффективность КНП в комплексном лечении ОАКС. Так, в основной группе, использовавшей КНП, уже через неделю терапии показатели выраженности боли по ВАШ в покое и при ходьбе, а также индекса WOMAC боли достоверно отличались от исходных ( $p < 0,01$  для ВАШ при ходьбе и WOMAC боли,  $p < 0,05$  для ВАШ покоя). Через 2 недели достоверность различий выше названных показателей с исходными у пациентов основной группы сохранялась, а также была достигнута и для индекса WOMAC функции ( $p < 0,01$ ). В контроле через 2 недели лечения значения выраженности боли по ВАШ в покое, индекса WOMAC функции так и не достигли достоверных различий с исходными.

Сравнение клинических показателей, отражающих выраженность боли в суставах в покое и при ходьбе, в основной и контрольной группах также демонстрирует эффективность КНП в комплексном лечении ОАКС. Нами отмечены достоверные различия в значениях выраженности боли по ВАШ в покое и при ходьбе, а также индекса WOMAC боли в основной группе и контроле ( $p < 0,05$ ) как через 1, так и через 2 недели терапии. Положительные результаты лечения были достигнуты у большего числа пациентов основной группы в сравнении с группой кон-

троля как через неделю, так и через 2 недели наблюдения ( $p < 0,05$ ). В основной группе потребность в небезопасных НПВС была ниже по сравнению с контролем.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали эффективность и целесообразность применения КНП в комплексном лечении ОАКС. По-видимому, эффекты КНП обусловлены его составом. Кеторолак (основной компонент КНП) обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом. Выше названные эффекты кеторолака изучались многими исследователями, которыми была показана высокая эффективность препарата в лечении болевых синдромов в том числе при патологии опорно-двигательного аппарата [21–29]. Пропиленгликоль является мощным растворителем для лекарственных средств, диметилсульфоксид обладает противовоспалительным и местным анальгезирующим действием, легко проникает через любые биологические мембраны [30]. Таким образом, дополнительные составляющие КНП повышают эффективность препарата, увеличивают проницаемость основного лекарственного средства, оказывают положительное влияние на воспаление и боль.

## ВЫВОДЫ

КНП эффективен при ОАКС, его применение в комплексной терапии заболевания способствует уменьшению болей в суставах, улучшает их функцию. При курсовом использовании КНП безопасен, не вызывает побочных эффектов. 

Поступила / Received 07.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2023

Принята в печать / Accepted 17.03.2023

## Список литературы / References

- Swain S., Sarmanova A., Coupland C., Doherty M., Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991–1000. <https://doi.org/10.1002/acr.24008>.
- Leyland K.M., Gates L.S., Sanchez-Santos M.T., Nevitt M.C., Felson D., Jones G. et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(3):529–545. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01762-2>.
- Lindéus M., Turkiewicz A., Englund M., Kiadaliri A. Socioeconomic Inequalities in All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Patients With Osteoarthritis in the Skåne Region of Sweden. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(10):1704–1712. <https://doi.org/10.1002/acr.24613>.
- Hararfoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–847. <https://doi.org/10.18433/j3vw2f>.
- Prior J.A., Jordan K.P., Kadam U.T. Associations between cardiovascular disease severity, osteoarthritis comorbidity and physical health: a population-based study. *Rheumatology*. 2014;53(10):1794–1802. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu175>.
- Zhao T., Winzenberg T., Aitken D., de Graaff B., Ahmad H., Jones G., Palmer A.J. The impact of comorbidities on health-related quality of life of people with osteoarthritis over 10 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):139–145. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab358>.
- Mobasheri A., Rayman M.P., Gualillo O., Sellam J., van der Kraan P., Fearon U. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(5):302–311. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.50>.
- Rushton C.A., Kadam U.T. Impact of non-cardiovascular disease comorbidity on cardiovascular disease symptom severity: a population-based study. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):154–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.05.001>.
- Hall A.J., Stubbs B., Mamas M.A., Myint P.K., Smith T.O. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):938–946. <https://doi.org/10.1177/2047487315610663>.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
- Cordero J.A., Alarcon L., Escribano E., Obach R., Domenech J. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pharm Sci*. 1997;86(4):503–508. <https://doi.org/10.1021/js950346l>.
- Altman R., Bosch B., Brune K., Patrignani P., Young C. Advances in NSAID development evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015;75(8):859–877. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z>.
- Zacher J., Burger K.J., Färber L., Gräve M., Abberger H., Bertsch K. Topisches Diclofenac Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Akt Rheumatol*. 2001;26(1):7–14. <https://doi.org/10.1055/s-2001-11369>.
- 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 Rheumatol*. 2020;72(2):220–233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>.
- Derry S., Moore R.A., Gaskell H., McIntyre M., Wiffen P.J. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(6):CD007402. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007402.pub3>.
- Brüey O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Brandi M.L., 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>.

17. Наумов А.В., Алексеева Л.И. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации*. М.; 2016. 40 с. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf?ysclid=lf8pq07jy132536690>.  
Naumov A.V., Alekseeva L.I. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice: clinical recommendations*. Moscow; 2016. 40 p. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf?ysclid=lf8pq07jy132536690>.
18. Altman R., Asch E., Bloch D., Bole G., Borenstein D., Brandt K. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039–1049. <https://doi.org/10.1002/art.1780290816>.
19. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494–502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>.
20. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988;15(12):1833–1840. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3068365/>.
21. Gillis J.C., Brogden R.N. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs.* 1997;53(1):139–188. <https://doi.org/10.2165/00003495-199753010-00012>.
22. Rainer T.H., Jacobs P., Ng Y.C., Cheung N.K., Tam M., Lam P.K. et al. Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomised controlled trial. *BMJ.* 2000;321(7271):1247–1251. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7271.1247>.
23. Dula D.J., Anderson R., Wood G.C. A prospective study comparing i.m. ketorolac with i.m. meperidine in the treatment of acute biliary colic. *J Emerg Med.* 2001;20(2):121–124. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(00\)00311-5](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(00)00311-5).
24. Innes G.D., Croskerry P., Worthington J., Beveridge R., Jones D. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med.* 1998;16(4):549–556. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(98\)00044-4](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(98)00044-4).
25. Vargas R., Maneatis T., Bynum L., Peterson C., McMahon F.G. Evaluation of the antipyretic effect of ketorolac, acetaminophen, and placebo in endotoxin-induced fever. *J Clin Pharmacol.* 1994;34(8):848–853. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1994.tb02050.x>.
26. Patrocínio L.G., Rangel M. de O., Marques Miziara G.S., Rodrigues A.M., Patrocínio J.A., Patrocínio T.G. A comparative study between ketorolac and ketoprofen in postoperative pain after uvulopalatopharyngoplasty. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(3):339–342. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30077-x](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30077-x).
27. Gupta A., Daggett C., Drant S., Rivero N., Lewis A. Prospective randomized trial of ketorolac after congenital heart surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(4):454–457. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2004.05.024>.
28. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома. *РМЖ.* 2013;(34):1734–1737. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye\\_podhody\\_k\\_terapii\\_bolevogo\\_sindroma/Maksimov\\_M.L.Modern\\_approaches\\_to\\_pain\\_syndrome\\_therapy.RMJ.2013;\(34\):1734-1737.\(In\\_Russ.\)\\_Available\\_at:\\_https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye\\_podhody\\_k\\_terapii\\_bolevogo\\_sindroma/](https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_bolevogo_sindroma/Maksimov_M.L.Modern_approaches_to_pain_syndrome_therapy.RMJ.2013;(34):1734-1737.(In_Russ.)_Available_at:_https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_bolevogo_sindroma/)
29. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н., Барулин А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):247–265. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2206>.
30. Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., Alekseeva L.I., Barinov A.N., Barulin A.E. et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):247–265. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2206>.
30. Kharasch N., Thyagarajan B.S. Structural basis for biological activities of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;411:391–402. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1983.tb47334.x>.

#### Информация об авторе:

**Светлова Марина Станиславовна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; [marinasvetlovacom@yandex.ru](mailto:marinasvetlovacom@yandex.ru)

#### Information about the author:

**Marina S. Svetlova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; [marinasvetlovacom@yandex.ru](mailto:marinasvetlovacom@yandex.ru)

# Простые и эффективные решения в коррекции тревоги и стресса

**В.Н. Шишкова**, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, [veronika-1306@mail.ru](mailto:veronika-1306@mail.ru)

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

## Резюме

Состояния острого и хронического стресса оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье человека в любом возрасте и относятся к психосоциальным факторам риска хронических неинфекционных заболеваний, увеличивая риск возникновения и развития не только сердечно-сосудистых, но и других распространенных заболеваний – сахарного диабета, ожирения, бронхо-обструктивных заболеваний, язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и т. д. Негативное воздействие стресса на здоровье человека реализуется как через эндогенные патофизиологические изменения, так и через поведенческие нарушения – гиподинамию, неправильное питание, курение, прием алкоголя и т. д. Также показано, что у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями психосоциальные факторы риска в значительной мере отягощают клиническое течение имеющихся заболеваний, существенно снижают приверженность к лечению, ухудшают качество жизни, увеличивают риск инвалидизации и расходы в системе здравоохранения. Таким образом, острый и хронический стресс оказывает негативное влияние на физическое, психическое и эмоциональное здоровье, поэтому правильный выбор как профилактических мероприятий, так и своевременной коррекции является весьма актуальным. Сочетание немедикаментозного воздействия, включающего обучение навыкам стрессоустойчивости, правильного реагирования и экстренной самопомощи в ситуации стресса, с назначением эффективной фармакологической терапии может рассматриваться как оптимальная стратегия. Препарат Валокордин® в форме капель или таблеток представляет сочетание низких доз фенобарбитала с этилбромизовалерианатом и растительными компонентами, что дает возможность усилить положительные эффекты комбинации за счет функционального синергизма, создавая уникальную композицию быстрого реагирования для купирования проявлений стресса и тревоги.

**Ключевые слова:** острый стресс, хронический стресс, психоэмоциональное напряжение, рабочий стресс, фенобарбитал, этилбромизовалерианат

**Для цитирования:** Шишкова В.Н. Простые и эффективные решения в коррекции тревоги и стресса. *Медицинский совет.* 2023;17(3):161–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Simple and effective solutions in the correction of anxiety and stress

**Veronika N. Shishkova**, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, [veronika-1306@mail.ru](mailto:veronika-1306@mail.ru)

National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

## Abstract

Acute and chronic stress conditions have an adverse effect on human health at any age and are related to the psychosocial risk factors for chronic non-communicable diseases, increasing the risk of occurrence and development of not only cardiovascular, but also other common diseases such as diabetes mellitus, obesity, broncho-obstructive diseases, ulcerative lesions of gastrointestinal tract, etc. The negative effect of stress on the human health is effectuated both through endogenous pathophysiological changes and through behavioural disorders such as physical inactivity, malnutrition, smoking, alcohol intake, etc. It has also been shown that psychosocial risk factors significantly aggravate the clinical course of existing diseases, significantly reduce adherence to treatment, worsen quality of life, increase the risk of disability and expenditures paid in the healthcare system in patients with chronic non-communicable diseases. Thus, acute and chronic stress have a negative effect on the physical, mental and emotional health, that's why the right choice of both preventive measures and timely management is very important. The combination of non-pharmaceutical effect, including training in stress resistance skills, proper response and emergency self-help in a stressful situation, with the prescription of effective pharmacological therapy can be considered as the optimal strategy. Valocordin® available in the form of drops or tablets represents a combination of low doses of phenobarbital with ethyl bromisovalerate and plant components, which enhances the positive effects of the combination due to functional

**Keywords:** acute stress, chronic stress, psycho-emotional stress, work stress, phenobarbital, ethyl bromisovalerate

**For citation:** Shishkova V.N. Simple and effective solutions in the correction of anxiety and stress. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):161–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-023>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В течение всей жизни современный человек постоянно сталкивается с ситуациями, когда какие-либо из его насущных потребностей не удовлетворяются. В зависимости от обстоятельств это могут быть базовые физические потребности – в еде, сне, безопасности, а могут быть социальные – в общении, в познании нового, самореализации и др. При столкновении с любыми препятствиями в реализации своих потребностей человек вынужден определенным образом приспосабливаться, т. е. адаптироваться к ним и сопровождающим их обстоятельствам. Эта адаптация может быть успешной, но может также приводить к негативным последствиям, которые принято называть стрессом [1].

Само понятие «стресс» было введено в медицинский лексический оборот еще в прошлом веке канадским ученым Гансом Селье и подразумевало описание целого спектра протекающих в организме физиологических процессов. Стресс он определил как «неспецифическую реакцию организма на различные требования среды» [1]. Причем стрессовыми, по мнению Г. Селье, могли быть как негативные, так и позитивные причины; реакции на первые он назвал дистрессом, а на вторые – эустрессом. Также Селье выделил фазы стресса, через которые проходит любой организм:

- 1) тревога,
- 2) сопротивление,
- 3) истощение.

На первой стадии острого стресса у человека наблюдаются физиологические реакции тревоги в виде учащенного сердцебиения, повышения артериального давления, гипервентиляции, повышенного потоотделения, психомоторного возбуждения и т. д. Если ресурсы организма уже истощены, а агрессивная причина продолжает действовать, то в организме могут возникнуть функциональные нарушения со стороны различных систем органов: сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной и т. д. Эти функциональные нарушения в медицине XX в. называли неврозами, а в настоящее время связывают с развитием соматовегетативных нарушений. Последствиями пережитого сильного острого стресса могут быть

и более стойкие, затрагивающие функционирование человека нарушения в виде расстройств адаптации и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

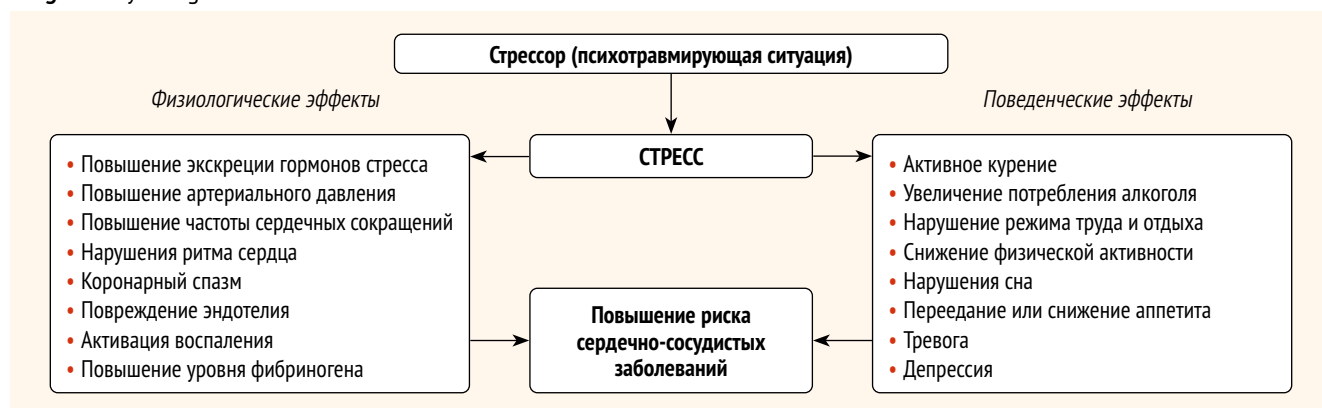
В настоящее время в связи с установленным влиянием на здоровье человека последствий как острого, так и хронического стресса ученые включили острый и хронический стресс (или острое и хроническое психоэмоциональное напряжение) в число факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [2]. Таким образом, в современной концепции ФР ХНИЗ острый и хронический стресс относятся к разделу психосоциальных ФР, увеличивающих риск возникновения и развития не только сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и других значимых ХНИЗ. Неблагоприятное воздействие стресса на здоровье человека реализуется как через эндогенные патофизиологические изменения, так и через поведенческие нарушения (гиподинамия, неправильное питание, курение, прием алкоголя и т. д.) (см. рисунок).

В настоящее время психосоциальные факторы считаются одними из наиболее важных модифицируемых ФР развития и осложненного течения ССЗ. Установлено, что психосоциальные ФР в значительной мере отягощают клиническое течение ССЗ, существенно снижают приверженность пациентов к лечению, ухудшают качество жизни, увеличивают риск инвалидизации и расходы в системе здравоохранения [3].

Таким образом, стресс – неспецифическая реакция организма на физическое или психологическое воздействие, которое нарушает его гомеостаз и оказывает негативное влияние на здоровье, трудоспособность и качество жизни человека. Стресс является значимым фактором, способствующим развитию и прогрессированию целого ряда хронических заболеваний, среди которых наиболее распространенными являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, атеросклероз, ожирение, бронхиальная астма, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и другие ХНИЗ [4, 5].

Возникновение стрессовой ситуации часто непредсказуемо, но одна из самых сложных и насущных проблем – это стрессы, связанные с работой. К ним можно отнести ненормированную продолжительность рабочей смены, неудовлетворенность результатами работы, напряженные

- **Рисунок.** Физиологические и поведенческие эффекты стресса
- **Figure.** Physiological and behavioural effects of stress





или враждебные отношения в коллективе или с руководством, а также любую профессиональную деятельность, связанную с психоэмоциональными нагрузками, или работу в условиях острого дефицита времени и т.д. [2]. Так называемый рабочий стресс способен существенно влиять на физическое и психическое здоровье сотрудников и оказывать негативное влияние на эффективность работы организаций, проявляясь в виде частых прогулов сотрудников, низкой производительности труда и высокой текучки кадров, влияя порой даже на экономическую ситуацию в регионе или стране. Согласно данным исследований, каждый четвертый работающий указывает на то, что стрессы, связанные с работой, отрицательно сказываются на его психическом благополучии. Негативное влияние рабочего стресса на здоровье человека с ССЗ не зависит от обычных ФР, а также от получаемой терапии и поэтому требует дополнительной коррекции.

Хронический рабочий стресс увеличивает риск преждевременного развития ишемической болезни сердца (ИБС) почти в 1,5 раза, особенно для лиц, не достигших 50 лет [3]. Связанный с работой стресс является ФР развития ССЗ у мужчин молодого возраста и увеличивает риск ССЗ почти на 50%. Частота инсульта и ИБС у женщин с высоким уровнем стресса в два раза выше по сравнению с теми, кто имеет низкий уровень стресса. У женщин также выявлена взаимосвязь между хроническим стрессом и повторными ишемическими событиями. Результаты исследований показывают, что у людей с большими производственными нагрузками чаще присутствуют традиционные ФР ССЗ, в том числе курение, низкая физическая активность, ожирение и сахарный диабет, что также ассоциируется с наличием психосоциального стресса [2].

Самым тяжелым по степени воздействия на здоровье человека является ПТСР, которое развивается вследствие мощного психотравмирующего воздействия и сопровождается экстремальным стрессом. Основными клиническими проявлениями ПТСР являются повторные переживания элементов травмирующего события в форме ярких флешбэков, повторяющихся кошмарных сновидений, что часто сопровождается тревогой и паникой, возможно, также гневом, злостью, чувством вины или безнадежности. Симптомы обычно возникают в течение 6 мес. от стрессового воздействия [1]. В качестве пусковых факторов выступают события, которые способны вызвать сильный стресс практически у любого человека: природные и техногенные катастрофы, угроза жизни, нападение, пытки, сексуальное насилие, военные действия, террористические акты, пребывание в плену или концентрационном лагере, свидетельство гибели другого человека, жизнеугрожающее заболевание, получение известия о неожиданной или насильственной смерти близкого человека. ПТСР характеризуется высокой коморбидностью с другими психическими расстройствами и может приводить к изменению личности. Острые стрессы, связанные с серьезными физическими и психическими травмами, угрозой смерти, смертью близких, стихийными бедствиями, военными и другими негативными событиями, а также последующие переживания травмирующих

событий могут быть одним из ФР возникновения ССЗ, сахарного диабета, артрита, провоцировать сердечно-сосудистые события и увеличивать смертность, особенно у лиц, ранее имевших ИБС [2]. Выявленная связь ПТСР с прогнозом острого коронарного синдрома свидетельствует о более высокой смертности и риске основных неблагоприятных сердечных событий, также развившиеся клинические симптомы ПТСР увеличивают риск ССЗ у женщин почти на 60% [6].

Лица, испытывающие хронический стресс, чаще характеризуются наличием вредных для здоровья поведенческих факторов, таких как неполноценное или избыточное питание, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, курение и т.д., что непосредственно связано с состоянием их здоровья и качества жизни в целом [4–6]. Однако наиболее частым как проявлением, так и следствием стрессов является состояние тревоги.

Тревога – это отрицательно окрашенная эмоция, выражающая ощущение неопределенности и ожидания негативных событий, а также трудноопределимые неприятные предчувствия. В реальной клинической практике врач обычно сталкивается с тем, что пациент не осознает у себя тревогу и не сообщает о своих эмоциях, но может предъявлять жалобы на соматические симптомы, возникновение которых обусловлено тревогой – это учащение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления, дискомфорт в эпигастриальной области, нарушение стула, головокружение, повышенное потоотделение, сухость во рту и т.д. В таких случаях специалист обычно назначает терапию в соответствии с характером соматических симптомов, что, безусловно, не является эффективной здоровьесберегающей стратегией в долгосрочном аспекте.

Таким образом, стресс оказывает негативное влияние на физическое, психическое и эмоциональное здоровье, поэтому актуальность как профилактических мероприятий, так и своевременной коррекции не подвергается сомнению.

## ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ СТРЕССА

В качестве основополагающего профилактического мероприятия можно назвать получение образования в области управления стрессом и обучение навыкам стрессоустойчивости, что позволяет наиболее подходящим образом справляться с различными стрессовыми ситуациями, содействовать поддержанию здорового образа жизни, повышать приверженность к терапии, а также способствовать выполнению рекомендаций по коррекции поведенческих факторов, улучшая качество жизни, укрепляя здоровье пациентов с ХНИЗ [3]. Ощущение благополучия имеет преимущества для психологической устойчивости и здоровья сердечно-сосудистой системы, а также способствует накоплению психологических ресурсов для лучшего управления стрессом [7, 8]. Психосоциальное вмешательство включает повышение уровня психологического образования, поведенческую

и социальную коррекцию, направленную на управление такими ФР, как острый и хронический стресс, а также тревога и тревожно-депрессивные состояния [9].

В исследованиях было продемонстрировано, что обучение управлению стрессом, контролируемая физическая активность, релаксационная терапия, медитативные практики, методы когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), психотерапевтическое вмешательство, как групповое, так и индивидуальное, а также психологическое консультирование способствуют повышению социальной поддержки в отношении улучшения прогноза пациентов с клинически доказанной ИБС [10–12].

КПТ – методика, которая очень эффективна при лечении тревожных расстройств [1]. Когнитивный подход содействует изменениям в моделях мышления. Поведенческий подход, в свою очередь, включает обучение пациентов глубокому расслаблению и помогает снизить чувствительность к пусковым факторам, вызывающим тревогу. Чтобы психотерапия была эффективной, она должна быть направлена на присущие пациенту тревоги и конкретизирована под его или ее потребности. Побочные эффекты минимальны, если не считать того, что возвращение к нормальному психическому состоянию, как правило, связано с незначительным непостоянным усилением тревожности [13]. В КПТ могут использоваться прикладные техники релаксации, дыхательные практики, когнитивное восстановление и обучение.

Навыки релаксации помогают восстанавливать силы, стабилизировать эмоциональное состояние, снизить уровень тревоги. Существует множество способов и техник релаксации на основе музыки, дыхания, визуализации, различных видов медитаций. Прогрессивная мышечная релаксация через последовательное расслабление в мышцах позволяет уменьшить возбуждение нервной системы и снизить тревожное состояние [14–18].

Один из видов психотерапии, доступный для применения в клинической практике врача-терапевта, – это элементы рациональной психотерапии. Рациональная психотерапия представляет собой коррекцию искаженных представлений о заболевании, сформированных под влиянием личностных особенностей пациента и гипертрофированных переживаний, а также недостаточной информированности, установки на болезнь и неблагоприятных обстоятельств жизни [14]. При проведении рациональной психотерапии важны компетенции врача не только в знаниях различных областей медицины, но и в аргументированном убеждении пациента, а также применении законов логики для коррекции мышления пациента. Следует отметить, что для достижения значимого эффекта психотерапия должна осуществляться ежедневно на протяжении как минимум 8 нед.

С целью более эффективного и стойкого снижения тревоги пациентам можно рекомендовать различные виды психотерапии в комбинации с психофармакотерапией. В современной амбулаторной клинической практике нашли широкое применение препараты с противотревожным (анксиолитическим) и успокоительным (седативным) эффектом, к которым относят в первую очередь

транквилизаторы, антидепрессанты с анксиолитическим эффектом и комбинированные препараты, включающие в том числе растительные компоненты [19].

Основным преимуществом транквилизаторов является быстрое снижение интенсивности клинического проявления тревожной симптоматики у пациента. Однако перед назначением препаратов этой группы необходимо тщательно собрать наркологический анамнез, поскольку нецелесообразно назначать транквилизаторы пациентам с зависимостью или риском ее формирования. Также не рекомендуется назначать препараты из данной группы пожилым пациентам в связи с увеличенным риском развития нарушений координации и падений, часто связанных с травматизацией. Препараты из группы бензодиазепиновых анксиолитиков могут вызвать не только зависимость, но и синдром отмены, особенно при резком прекращении терапии. Синдром отмены проявляется ухудшением состояния и усилением тревоги после прекращения приема. Применение транквилизаторов ограничивается также значимыми нежелательными эффектами – выраженной седацией, головокружением, нарушением координации, снижением концентрации внимания и памяти, нарушением психомоторных функций. Необходимо также отметить, что длительный прием транквилизаторов может значимо влиять на состояние когнитивных функций пациента, что важно учитывать при оценке приверженности к терапии ХНИЗ [1–3].

Среди препаратов из класса антидепрессантов, которые могут быть назначены с целью снижения интенсивности тревоги и стабилизации настроения, можно назвать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) либо СИОЗС и норадреналина. Анксиолитический эффект данных препаратов развивается индивидуально в течение 2–8 нед., а рекомендованная длительность терапии должна составлять не менее 6–12 мес. Данный вариант лечения следует выбирать индивидуально с учетом психо- и соматотропного действия антидепрессанта и возможных побочных эффектов [1]. Принимая во внимание развитие множественных межлекарственных взаимодействий, большинство представителей группы СИОЗС не следует назначать пациентам, принимающим нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты и антиагреганты, так как это сочетание приводит к увеличению риска кровотечений. Также в результате ингибирования ферментов цитохрома P450 такие известные представители СИОЗС, как флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин, могут увеличивать риск дигиталисной интоксикации у пациентов, получающих дигоксин. Следует учесть, что, кроме риска развития кровотечения, связанного с межлекарственным взаимодействием, препараты из группы СИОЗС обладают собственным геморрагическим потенциалом, обусловленным эффектами тромбоцитарного серотонина. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении данных антидепрессантов пациентам с язвенной болезнью, эрозивными поражениями слизистой желудочно-кишечного тракта, с циррозом и варикозно расширенными венами пищевода. Таким образом,

для безопасной терапии депрессии у пациентов с эрозивно-язвенными заболеваниями желудочно-кишечного тракта предпочтительно выбирать антидепрессанты без влияния на обмен серотонина. Следует помнить, что применение антидепрессантов у пациентов с ССЗ связано с повышенным риском смерти и осложнений, в том числе вызванных межлекарственными взаимодействиями [20].

Возможность быстрого купирования тревожной симптоматики, индуцированной стрессом, дает преимущество для дальнейшего успешного ведения и профилактики отдаленных последствий стресса, что особенно важно для пациента с ХНИЗ [2, 3]. С целью повышения эффективности терапии можно применять хорошо зарекомендовавшие себя комбинированные препараты, сочетающие успокаивающее и противотревожное действие, в том числе включающие растительные компоненты. Наиболее подходят в данной ситуации проверенные временем и хорошо изученные препараты, к которым, безусловно, можно отнести Валокордин® (Krewel Meuselbach GmbH, Германия). В настоящее время препарат Валокордин® доступен в форме таблеток (состав: фенобарбитал (7,54 мг), этилбромизовалерианат (7,54 мг) и вспомогательные вещества – масло листьев мяты перечной (0,53 мг), масло соплодий хмеля обыкновенного (0,074 мг) и в форме капель для приема внутрь (состав: фенобарбитал (18,4 мг), этилбромизовалерианат (18,4 мг) и вспомогательные вещества – мятное масло (1,29 мг), хмелевое масло (0,18 мг)) [21]. Состав комбинированного препарата Валокордин® включает комплементарные по оказываемому седативному и спазмолитическому действию фенобарбитал и этилбромизовалерианат, а также масла растительного происхождения. Так, фенобарбитал оказывает успокоительное и мягкое снотворное действие, тем самым способствуя снижению возбуждения в центральной нервной системе и облегчая наступление естественного сна, а также усиливая седативное влияние других компонентов. Этилбромизовалерианат оказывает подобное эффекту валерианы седативное и спазмолитическое действие, обусловленное раздражением рецепторов полости рта и носоглотки, снижением рефлекторной возбудимости и усилением торможения в отделах центральной нервной системы, а также снижением активности сосудодвигательных центров и прямым действием на гладкомышечные клетки. Масло мяты перечной также оказывает рефлекторное спазмолитическое и вазодилатирующее действие, а масло хмеля обыкновенного обладает седативным, антимикробным, мочегонным и противовоспалительным действием [22]. Таким образом, гармоничное сочетание низких доз фенобарбитала с этилбромизовалерианатом и растительными компонентами дает возможность усилить положительные эффекты комбинации за счет функционального синергизма, создавая уникальную композицию быстрого реагирования для купирования проявлений стресса и тревоги.

Важным аспектом является доказанная клиническая эффективность препарата Валокордин® у пациентов, находящихся под негативным действием стресса, особенно рабочего. Учитывая связь хронического психоэмоционального напряжения, вызванного неблагоприятными

профессиональными и рабочими факторами с развитием ССЗ, а также продолжительностью воздействия этих факторов, поиск решений данной проблемы может внести вклад в уменьшение распространенности сосудистой заболеваемости. Так, в исследовании у молодых пациентов (средний возраст составил  $26,5 \pm 3,5$  года), испытывающих воздействие рабочего стресса, в результате добавления к терапии трехнедельного курса препарата Валокордин® в каплях (в дозе 15 капель 3 раза в день) было отмечено снижение интенсивности головной боли напряжения и основных проявлений вегетативной дисфункции, а также была достигнута нормализация психоэмоционального состояния. За все время терапии не было отмечено никаких побочных эффектов, в том числе сонливости или чрезмерного седативного действия препарата, а также затруднений в когнитивной сфере. В целом была отмечена хорошая переносимость препарата Валокордин®. Следует подчеркнуть, что в дополнение к полученным положительным клиническим эффектам трехнедельного приема капель Валокордин® было также показано сохранение достигнутых результатов у большинства пациентов в течение всего следующего года [23].

Принимая во внимание значимое влияние рабочего стресса на здоровье в том числе молодых лиц, в последнее время возросло число исследований, показавших связь развития маскированной АГ и психоэмоционального стресса на рабочем месте [24]. Маскированная АГ, характеризующаяся нормальными значениями офисного артериального давления и повышенными по данным самостоятельного измерения, в настоящее время все больше привлекает внимание исследователей и клиницистов. Несмотря на нормальные значения офисного измерения артериального давления, основным прогностическим фактором маскированной АГ является повышенный сердечно-сосудистый риск, сопоставимый с гипертонической болезнью. Маскированная АГ связана не только с высоким риском ССЗ, но также со смертностью от ССЗ, а также общей смертностью [25]. В крупном исследовании, включившем 2357 офисных работников, маскированная АГ более чем в 2 раза чаще выявлялась у мужчин с психоэмоциональным напряжением, связанным с работой. Увеличение частоты выявления маскированной АГ отмечается при сменном графике, вечернем и ночном периоде работы, при сочетании психоэмоционального стресса и несоответствии между затраченными усилиями и полученным вознаграждением, а также при большой длительности рабочей недели [26]. Таким образом, выявление и коррекция модифицируемых ФР маскированной АГ, в том числе рабочего стресса, могут способствовать не только ранней диагностике маскированной АГ, но и уменьшению ее влияния на риск ССЗ и смертности от них. Благоприятные терапевтические возможности курсового приема небольших доз фенобарбитала в течение 3 мес. в отношении коррекции симпатической гиперактивности у пациентов с маскированной АГ были показаны в недавно опубликованном зарубежном исследовании [27]. Проспективное наблюдение за 91 пациентом в возрасте от 25 до 76 лет (60,5% женщин и 39,5% мужчин,

средний возраст составил  $52,1 \pm 10,3$  года) с установленной первичной маскированной АГ продемонстрировало, что ежедневное применение фенобарбитала в дозе 0,3–0,5 мг/кг массы тела пациента в течение 3 мес. достоверно снижает сосудисто-вегетативные проявления, характерные для гиперактивации симпатической нервной системы. Сердечно-сосудистые вегетативные тесты, проводимые пациентам до и после 3 мес. ежедневного перорального приема малых доз фенобарбитала, включали тесты на глубокое дыхание, умственную нагрузку и ортостатические тесты. Результаты исследования показали, что применение фенобарбитала в малых дозах у пациентов с маскированной АГ вызывает значительное снижение высокой симпатической активности, что может благоприятно повлиять на прогноз.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результатом перенесенного острого или хронического стресса могут стать различные нарушения здоровья человека, которые в первую очередь проявляются повышением психоэмоционального напряжения, тревожностью и сосудисто-вегетативными симптомами. Учитывая

все возрастающую распространенность психосоциальных ФР во всем мире, их связь с заболеваемостью ХНИЗ, необходимо принять во внимание благоприятный эффект быстрого реагирования на возникшую стрессовую ситуацию [28]. Влияние немедикаментозного воздействия (обучение навыкам стрессоустойчивости, правильному реагированию и мерам экстренной самопомощи) в сочетании с эффективной фармакологической поддержкой помогут создать необходимый запас прочности для человека, подвергшегося стрессу, и реализовать благоприятный вариант сценария выхода из острой ситуации. Исходя из последних рассуждений, можно рекомендовать для медикаментозной поддержки пациенту, испытывающему состояние тревоги, нервозности и другие проявления постстрессовых реакций, особенно сопровождающихся выраженной вегетативной дисфункцией и функциональными расстройствами сердечно-сосудистой системы, прием препарата Валокардин® в дозе 15–20 капель или 1–2 таблетки 3 раза в сутки с длительностью применения до 30 дней.



Поступила / Received 13.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 02.02.2023

Принята в печать / Accepted 15.02.2023

## Список литературы / References

- Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. (ред.). *Психиатрия. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 1008 с. Alexandrovsky Yu.A., Neznanov N.G. (eds.). *Psychiatry. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 1008 p. (In Russ.)
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>. Drapkina O.M., Kontseva A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
- Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3438. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>. Drapkina O.M., Shishkova V.N., Kotova M.B. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. Guidelines for inter-nists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3438. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>.
- Шишкова В.Н., Адашева Т.В. Актуальность скрининга когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):252–255. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.4.201681>. Shishkova V.N., Adasheva T.V. The relevance of screening for cognitive and psychoemotional disorders in patients with metabolic syndrome and insulin resistance: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):252–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.4.201681>.
- Шишкова В.Н. Ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений: фокус на фармакотерапию. *Фармация и фармакология*. 2022;10(1):19–30. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30>. Shishkova V.N. Obesity as a reflection of psycho-emotional disorders: focus on pharmacotherapy. *Farmatsiya i Farmakologiya*. 2022;10(1):19–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30>.
- Шишкова В.Н., Котова М.Б., Капустина Л.А., Имамгаязова К.Э. Вопросы патогенеза когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. *Терапия*. 2021;50(8):158–163. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/41008>. Shishkova V.N., Kotova M.B., Kapustina L.A., Imamgayazova K.E. Issues of pathogenesis of cognitive and psychoemotional disorders in patients with cardiovascular and metabolic diseases. *Therapy*. 2021;50(8):158–163. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/41008>.
- Pogosova N., Saner H., Pedersen S.S., Cupples M.E., McGee H., Höfer S. et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(10):1290–1306. <https://doi.org/10.1177/2047487314543075>.
- Crawshaw J., Auyeung V., Norton S., Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2016;90:10–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.09.003>.
- Kessing D., Denollet J., Widdershoven J., Kupper N. Psychological Determinants of Heart Failure Self-Care: Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2016;78(4):412–431. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000270>.
- Boehm J.K., Kubzansky L.D. The heart's content: the association between positive psychological well-being and cardiovascular health. *Psychol Bull*. 2012;138(4):655–691. <https://doi.org/10.1037/a0027448>.
- Müller-Riemenschneider F., Meinhard C., Damm K., Vauth C., Bockelbrink A., Greiner W., Willich S.N. Effectiveness of nonpharmacological secondary prevention of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(6):688–700. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32833a1c95>.
- Orth-Gomér K., Schneiderman N., Wang H.X., Walldin C., Blom M., Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(1):25–32. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.812859>.
- Gulliksson M., Burell G., Vessby B., Lundin L., Toss H., Svärdsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*. 2011;171(2):134–140. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.510>.
- Virgili M. Mindfulness-Based Interventions Reduce Psychological Distress in Working Adults: a Meta-Analysis of Intervention Studies. *Mindfulness*. 2015;6(2):326–337. <https://doi.org/10.1007/s12671-013-0264-0>.
- Dehdari T., Heidarnia A., Ramezankhani A., Sadeghian S., Ghofranipour F. Effects of progressive muscular relaxation training on quality of life in anxious patients after coronary artery bypass graft surgery. *Indian J Med Res*. 2009;129(5):603–608. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19675392/>.
- Shi L., Zhang D., Wang L., Zhuang J., Cook R., Chen L. Meditation and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens*. 2017;35(4):696–706. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001217>.
- Blumenthal J.A., Sherwood A., Smith P.J., Watkins L., Mabe S., Kraus W.E. et al. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized, Clinical Efficacy Trial. *Circulation*. 2016;133(14):1341–1350. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018926>.



18. Richards S.H., Anderson L., Jenkinson C.E., Whalley B., Rees K., Davies P. et al. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(3):247–259. <https://doi.org/10.1177/2047487317739978>.
19. Шишкова В.Н., Нарциссов Я.Р., Титова В.Ю., Шешегова Е.В. Молекулярные механизмы, определяющие применение комбинации глицина и цинка в коррекции основных проявлений стресса и тревоги. *Фармация и фармакология.* 2022;10(5):404–415. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415>.  
Shishkova V.N., Nartsissov Ya.R., Titova V.Yu., Sheshegova E.V. Molecular mechanisms defining application of glycine and zinc combination in correction of stress and anxiety main manifestations. *Farmatsiya i Farmakologiya.* 2022;10(5):404–415. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415>.
20. Шишкова В.Н., Устарбекова Д.Б., Шишков В.А., Имамгаязова К.Э., Капустина Л.А. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапия.* 2022;8(1):44–49. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.44-49>.  
Shishkova V.N., Ustarbekova D.B., Shishkov V.A., Imamgayazova K.E., Kapustina L.A. Psycho-emotional disorders in chronic heart failure patients. *Therapy.* 2022;8(1):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.44-49>.
21. Шавловская О.А. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных состояний. *Медицинский алфавит.* 2017;2(15):28–32. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/185/>.  
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/>.
22. Шавловская О.А. Терапия тревожных состояний. *Медицинский совет.* 2019;6(42):42–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>.  
Shavlovskaya O.A. Anxiety Therapy. *Medsitskiy Sovet.* 2019;6(42):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>.
23. Куташов В.А. Современный подход к терапии вегетативных расстройств у пациентов в стрессогенных условиях. *Медицинский совет.* 2018;18(92):92–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.  
Kutashev V.A. Modern approach to the therapy for autonomic disorders in patients under stressful conditions. *Medsitskiy Sovet.* 2018;18(92):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
24. Pierdomenico S.D., Pierdomenico A.M., Coccina F., Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A. et al. Prognostic Value of Masked Uncontrolled Hypertension. *Hypertension.* 2018;72(4):862–869. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11499>.
25. Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Маскированная артериальная гипертония: что известно и что предстоит узнать? *Профилактическая медицина.* 2020;23(6):143–150. <https://doi.org/10.17116/profmed202023062143>.  
Gorshkov A.Yu., Fedorovich A.A., Drapkina O.M. Masked arterial hypertension: what is known and what expected to be learned? *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020;23(6):143–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202023062143>.
26. Landsbergis P.A., Travis A., Schnall P.L. Working conditions and masked hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2013;20(2):69–76. <https://doi.org/10.1007/s40292-013-0015-2>.
27. Bakkali M.E., Aboudrar S., Dakka T., Benjelloun H. Autonomic dysregulation and phenobarbital in patients with masked primary hypertension. *Heliyon.* 2020;6(1):e03239. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03239>.
28. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).

### Информация об авторе:

**Шишкова Вероника Николаевна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; [veronika-1306@mail.ru](mailto:veronika-1306@mail.ru)

### Information about the author:

**Veronika N. Shishkova**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department for the Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Bldg. 3, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; [veronika-1306@mail.ru](mailto:veronika-1306@mail.ru)